TRANSPLANTAT UND SCHWANGERSCHAFT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
GÜNTER DUHME
aus Bad Godesberg

Bonn 1977

TRANSPLANTAT UND SCHWANGERSCHAFT

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
GÜNTER DUHME
aus Bad Godesberg

Bonn 1977

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. T.S. Lie
2. Gutachter: Prof. Dr. K.E. Schneweis

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik

Komm. Direktor: Prof. Dr. A. Gütgemann

Druck: Richard Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523712_0016

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
2.	Antigenität des Feten	7
3.	Antigenität des Trophoblasten	10
4.	Sensibilisierung	14
5.	Zelluläre Immunvorgänge	17
6.	Humorale Immunvorgänge	23
7.	Einfluß schwangerschaftsspezifischer Proteine	28
8.	Einfluß der Hormone	33
9.	Schwangerschaft und Transplantation	37
10.	Diskussion	57
11.	Zusammenfassung	67
	Literaturverzeichnis	68

1. Einleitung

Die Histokompatibilitätsantigene auf der Oberfläche von Säugetierzellen sind in ihrer Spezifität genetisch bestimmt. Identische Antigene finden sich somit nur bei genetisch identischen Individuen (eineiige Zwillinge, Inzuchttiere). Wird Gewebe fremder Histokompatibilität auf einen Organismus übertragen, entwickelt dieser normalerweise eine spezifische immunologische Reaktion, durch die das Transplantat abgestoßen wird.

Der genaue Mechanismus, nach dem das Antigen allogener Transplantate erkannt wird, ist nicht völlig aufgeklärt. Bei Vollhauttransplantaten scheint es zu einem Abstrom antigenen Materials in die regionären Lymphknoten zu kommen, die nach wenigen Tagen mit dem Auftreten pyroninophiler Blasten und später mit der Bildung von Keimzentren und Plasmazellen reagieren. Werden allogene Zellen subkutan injiziert, kommt es sowohl zum Anschwellen der regionären Lymphknoten als auch zu einer Milzreaktion. Jedoch lösen auch Nierentransplantate,die nicht unmittelbar lymphatisch drainiert werden, eine Abstoßungsreaktion aus.

Als die Zellen, die den antigenen Reiz verarbeiten und spezifische Antikörper bilden, werden die kleinen Lymphozyten angesehen. Diese werden zusammen mit Makrophagen bei histologischer Untersuchung im Transplantat gefunden und bewirken auf unbekannte Weise die Schädigung der allogenen Zellen. Andere kleine Lymphozyten bilden humorale Antikörper, deren Eingreifen in die Transplantatabstoßung nicht sicher geklärt ist. Als Folge der Einwirkung der zellulären und der humoralen Antikörper kommt es nach Ablauf von 7 - 12 Tagen zur Nekrose der Zellen des transplantierten Gewebes.

Da der Fetus aus der Vereinigung der jeweils haploiden Chromosomensätze der Eizelle und des Spermiums hervorgeht, enthält er väterliche, für den mütterlichen Organismus fremde genetische Merkmale, die sich auch in einer verschiedenen Histokompatibilität ausdrücken müßten. Der Fetus kann also als Allotransplantat

im mütterlichen Uterus angesehen werden. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Frage, warum der Fetus nicht wie alle anderen allogenen Gewebe immunologisch abgestoßen wird.

2. Antigenität des Feten

Möller (1963b) untersuchte Zellen des hämatopoetischen Systems von A x C57BL - F1 - Mäusen auf ihre Antigenität. Zunächst wurden Zellen erwachsener Tiere intraperitoneal Mäusen anderer Stämme injiziert, um ein Antiserum zu gewinnen. Während verschiedener Schwangerschaftsstadien entnommene embryonale Milz-, Leber- oder Lymphknotenzellen wurden dann mit diesem Antiserum inkubiert. Zum Nachweis einer eventuellen Antikörperbindung an die fetalen Zellen dienten fluoreszierende, gegen Mäuseglobulin gerichtete Antikörper immunisierter Kaninchen.
Auf diese Weise ließ sich bei Zellen 15 Tage alter Embryonen keine Antigenität feststellen. 25 % der 19 - 20 Tage alten Embryonen wiesen jedoch eindeutig Antigene auf.

Möller versuchte ferner, fremde Mäusestämme durch die Injektion fetaler Zellen zu immunisieren. Er verwandte wiederum hämatopoetische Zellen, die vor der Übertragung röntgenbestrahlt wurden, um ihre weitere Ausdifferenzierung im Wirtsorganismus zu unterbinden.
C3H - Tieren wurden embryonale Zellen der A x C57BL - Hybriden subkutan verabreicht. Später erhielten die Tiere ein Vollhauttransplantat einer A - Maus. Dieses Transplantat wurde dann bei einer mittleren Überlebenszeit von 6 - 7 Tagen signifikant früher abgestoßen als das unvorbehandelter Kontrolltiere. So war eine Immunisierung durch fetale Zellen, die 13 - 14 Tage alt waren, nachweisbar.
Neben zellulären Antikörpern wurden auch Hämagglutinine gebildet. Dabei war auffällig, daß ein um so höherer Titeranstieg erzielt wurde, je weiter die embryonalen Zellen in ihrer Differenzierung fortgeschritten waren.

Zur Produktion eines Antiserums injizierte Schlesinger (1964) C3H - Mäusen mehrmals Zellen eines C57BL - Tumors intraperitoneal. Das Antiserum wurde mit fetalen C57BL - Zellen absorbiert, eine

Probe nicht absorbierten Antiserums diente als Kontrolle. Nach der Inkubation wurde die Agglutinationsfähigkeit mit Zellen erwachsener C57BL - Tiere austitriert.
Leberzellen konnten aus technischen Gründen erst am 13. Tag der Embryonalentwicklung gewonnen werden. Zu diesem Zeitpunkt fand bereits eine eindeutige Antikörperbindung statt, die bis zum 16. Tag zunahm und dann konstant blieb.

Kirby et al. (1966) untersuchten gerade befruchtete C57BL - Mäuseeier auf ihre Antigenität. Sie transplantierten die Eier unter die Nierenkapsel von C3H - Tieren, die vorher gegen C57BL - Gewebe immunisiert worden waren. Während C3H - Eier dort ohne weiteres anwuchsen, wurden die C57BL - Eier ausnahmslos abgestoßen.

Durch die Immunisierung von C3H - Mäusen gewann Olds (1968) ein BALB - Antiserum. In diesem inkubierte er BALB - Mäuseeier des 2 - Zellen - Stadiums. Die Oberflächenantigenität der Eier wurde durch Schafserythrozyten nachgewiesen, die mit einem Anti - Mäuseglobulin beladen waren und sich an die Eier anhefteten.

Seigler et al. (1970) verwandten menschliche Antiseren zum Nachweis der Antigenität embryonaler Zellen. Die Seren wurden entweder von Multiparen gewonnen oder von freiwilligen Spendern, die sich durch die Injektion homologer Lymphozyten oder durch Hauthomotransplantate hatten immunisieren lassen.
Wurden fetale Zellen der 6. Schwangerschaftswoche mit diesen Antiseren versetzt, so kam es zu einer eindeutigen Titerabnahme, d.h. zu einer Bindung der Antikörper an die fetalen Zellen.

Basch et al. (1963) bestimmten die Antigene von Neugeborenenzellen quantitativ. Sie immunisierten BALB/c - Mäuse mit C57BL - Milzzellen. Mit einer Suspension von Zellen eines C57BL - Tumors wurde

das Antiserum auf eine Konzentration eingestellt, in der es eine bestimmte Menge der Tumorzellen lysierte.
Anschließend wurden Zellen neugeborener C57BL - Tiere verschiedenen Alters mit dem Antiserum inkubiert und die übriggebliebene zytotoxische Aktivität des Serums gemessen. Die an die fetalen Zellen adsorbierte Antikörpermenge wurde als Maß für deren Antigenität angesehen.
Am Tag der Geburt betrug die Antigenität von Leberzellen 28 %, die von Milzzellen 7,8 % des Erwachsenenwertes. Bei gleichmäßigem Anstieg wurde die durchschnittliche Antigenität der Erwachsenenzellen sowohl in der Leber als auch in der Milz nach etwa 4 Wochen erreicht.

Auch Möller (1963a) bestimmte die Antigenität lymphoider Zellen von neugeborenen Mäusen quantitativ. Antiseren gegen jeweils fremdes Gewebe wurden mit verschiedenen Mäusestämmen durch mehrmalige Injektion von Lymphknoten-, Milz- und Leberzellsuspensionen eines fremden Stammes hergestellt. Die Adsorption der so gewonnenen Antikörper an Neugeborenen- und Erwachsenenzellen wurden miteinander verglichen. Dabei wurde die durchschnittlich größere Zelloberfläche bei Neugeborenen in Rechnung gestellt.
Die nach Inkubation der zu testenden Zellen im Antiserum feststellbare Titerabnahme galt als Maß für die Menge der Oberflächenantigene. Ein mit dem durchschnittlichen Erwachsenenwert vergleichbarer Titerabfall ergab sich dabei für die Neugeborenenzellen ab dem 5. Tag nach der Geburt. Vorher wiesen sie eine deutlich geringere Antigenität auf.

Möller untersuchte nicht nur die Abnahme der Antikörper im Serum insgesamt, sondern auch den Verbrauch an Antikörpern gegen die einzelnen, für jeden Mäusestamm bekannten Histokompatibilitätsantigene. Damit sollte festgestellt werden, ob möglicherweise nur einzelne Antigene noch nicht auf der Zelloberfläche präsent waren. Tatsächlich waren jedoch alle Antigene, wenn auch in verminderter Konzentration, vorhanden.

3. Antigenität des Trophoblasten

Mütterliches Blut und kindliche Zellen stehen nur im Bereich des Trophoblasten in direktem Kontakt miteinander. Das immunologische Verhalten des Trophoblasten ist daher für die Erklärung der mütterlichen Toleranz gegenüber den fremden Antigenen des Kindes von besonderem Interesse.
Kirby et al. (1966) immunisierten C3H - Mäuse mit Gewebe von C57BL - Tieren. Bei C57BL - Mäuseembryonen isolierten sie den sogenannten "ectoplacental cone", die früheste in der Schwangerschaft ausdifferenzierte Trophoblastanlage. Dieser "ectoplacental cone" wuchs - im Gegensatz zu befruchteten C57BL - Eiern - unter der Nierenkapsel der immunisierten C3H - Mäuse an. Er wies also keine Antigene auf, die durch die gebildeten Antikörper angreifbar waren.

Simmons et al. (1966) immunisierten C57BL - Mäuse mit zwei C3H - Vollhauttransplantaten sowie mehreren C3H - Milzzellinjektionen. Während gerade befruchtete C3H - Eier danach in keinem Fall unter der Nierenkapsel der so vorbehandelten Tiere anwuchsen, zeigte dorthin transplantierter "ectoplacental cone" ungehindertes Wachstum.

Currie et al. (1968) injizierten einer Gruppe von CBA - Mäusen Milzzellen von A2G - Tieren, einer anderen A2G - Trophoblastzellen intraperitoneal. Beide Gruppen erhielten 14 Tage später ein A2G - Vollhauttransplantat. Wieder 10 Tage später wurde dieses Transplantat histologisch untersucht. Nach einem Index, der einem definierten histologischen Äquivalent entsprach, erwies sich das "mean epithelial survival" der ersten Gruppe mit 5 %, das der zweiten mit 95 %. Offenbar hatten also die Milzzellen, nicht aber die Trophoblastzellen zu einer Immunisierung geführt.

Schlesinger (1964) injizierte C3H - Mäusen mehrmals einen C57BL - Tumor intraperitoneal, um die Bildung von Agglutininen gegen C57BL - Gewebe zu erreichen. Trophoblastzellen von C57BL - Tieren wurden mit diesem Antiserum inkubiert und die übriggebliebene Agglutinationsfähigkeit des Antiserums mit der Kontrolle verglichen. Es erwies sich, daß die Trophoblastzellen im Gegensatz zu anderen embryonalen Zellen keine Antikörper absorbiert hatten.

Seigler et al. (1970) inkubierten menschliches Trophoblastgewebe in Antiserum von Multiparen oder freiwilligen, mit fremden Lymphozyten und Vollhauttransplantaten immunisierten Spendern. Auch hier ließ sich keine Titerabnahme feststellen.

Die fehlende Antigenität des nativen Trophoblastgewebes kann auf eine Maskierung tatsächlich vorhandener Antigene zurückzuführen sein. Currie et al. (1967) berichten über Versuche, in denen sie Trophoblastgewebe der enzymatischen Aktivität von Trypsin aussetzten. Obwohl Trypsin selbst keine antigene Wirkung hat, wurden Trophoblastzellkulturen nach dieser Vorbehandlung durch immunologisch kompetente Lymphozyten in ihrem Wachstum gehindert.

In einer anderen Versuchsanordnung behandelten Currie et al. (1968) Trophoblastzellen von A2G - Mäusen zunächst mit Neuraminidase. Diese Zellen wurden dann erwachsenen CBA - Mäusen wiederholt intraperitoneal injiziert. 14 Tage nach der letzten Injektion erhielten diese Tiere A2G - Vollhauttransplantate, in denen der Grad der Abstoßungsreaktion später histologisch bestimmt wurde. Zu dieser Zeit betrug das "mean epithelial survival", ein Index, der ein Äquivalent für die gefundenen morphologischen Veränderungen darstellt, 10 %. Es war also eine weitgehende Zerstörung des transplantierten Gewebes eingetreten.
Im Gegensatz dazu betrug das "mean epithelial survival" in einer Vergleichsgruppe, der vor der Transplantation unbehandelte Tropho-

blastzellen wiederholt injiziert worden waren, 95 %. Offenbar hatte also die Neuraminidase auf der Oberfläche der fetalen Zellen A2G - Antigene demaskiert, die zu einer Immunisierung der CBA - Tiere geführt hatten und so eine "second - set - reaction" auf das Transplantat hervorriefen.

Burstein et al. (1969) fertigten von menschlichen Plazenten histologische Schnitte an, die in Formalin fixiert wurden. Auf dieses Gewebe ließen sie das autologe Serum der Frauen einwirken, denen die Plazenten entnommen worden waren. Um eine eventuelle Bindung mütterlicher Antikörper an Plazentagewebe nachzuweisen, wurden die Schnitte anschließend mit einem von Enten gewonnenen fluoreszierenden Anti - Human - Gamma - Globulin inkubiert. In fast allen Fällen waren an das Chorionepithel gebundene Antikörper nachweisbar. Auch in der das Chorionepithel überkleidenden Fibrinschicht war mütterliches Gamma - Globulin durchweg vorhanden.

Douthwaite et al. (1971) isolierten Trophoblastgewebe aus menschlichen Plazenten und behandelten es mit einer Trypsinlösung. Die gewonnenen Zellsuspensionen waren Ausgangsmaterial für Zellkulturen.
Aus dem Blut freiwilliger Spender und der Frauen, deren Plazenten verwendet worden waren, wurden buffy - coat - Leukozyten herausfiltriert. Wurden diese dann mit den Chorionepithelkulturen versetzt, dann trat sowohl unter dem Einfluß der fremden als auch unter dem der mütterlichen Zellen eine praktisch totale Lyse der fetalen Chorionzellen ein. Diese waren also immunologisch angreifbar.

Der gesamte Synzytiotrophoblast, die direkte Berührungsfläche zwischen Embryo und mütterlichem Blut, ist von einer 0,1 bis 0,2 dicken Fibrinoidschicht überdeckt (Kirby et al. 1964). Allge-

mein wird dieser Schicht unterstellt, einen wesentlichen Beitrag zur immunologischen Unangreifbarkeit des fetalen Gewebes durch das mütterliche Abwehrsystem zu leisten (Kirby et al.; Currie et al. 1967; Bradbury et al. 1969).
Da diese homogene Substanz reichlich negativ geladene, mit Sulfat- und Carboxylgruppen versehene Sialomucine enthält, wird eine elektrische Abstoßung der ebenfalls negativ geladenen mütterlichen Lymphozyten für möglich gehalten (Bradbury et al.; Currie et al.). Auch kann die Fibrinoidschicht die Oberflächenantigene wie eine Maske bedecken (Bradbury et al.).

Für die These der Funktion des Fibrinoids als immunologische Barriere spricht ebenfalls, daß es in den Plazenten von Inzuchttieren durchschnittlich eine wesentlich dünnere Schicht bildet als z.B. bei hybriden Embryonen. Einen anderen Hinweis darauf gibt die Beobachtung, daß, wenn Blastozysten aus einer Inzuchtpaarung auf genetisch nicht verwandte Tiere verpflanzt werden, dies zu einer Dickezunahme der Fibrinoidschicht führt, die bei der Übertragung auf genetisch gleiche Tiere nicht auftritt (Kirby et al. 1964).

4. Sensibilisierung

Eine Möglichkeit, wie der mütterliche Organismus gegen kindliche Antigene sensibilisiert werden könnte, besteht im Austausch von Zellen vor allem des strömenden Blutes zwischen den Organismen. Dazu müßten entweder kindliche Zellen in den mütterlichen Kreislauf geraten oder mütterliche Immunzellen nach einer Passage ins Kind über die Plazenta zurückkehren. Beides könnte eine Immunreaktion nach sich ziehen.
Desai et al. (1963) versetzten venöses Blut schwangerer Frauen extrakorporal mit Atabrine, um es anschließend wieder intravenös zu injizieren. Im Nabelschnurblut suchten die Autoren dann nach den markierten Blutzellen.
Bei 3 von 9 Kindern konnten keine mütterlichen Zellen gefunden werden. Von den restlichen 6 Kindern wiesen 4 markierte Thrombozyten, 4 Granulozyten und 3 Lymphozyten auf. Zumindest in einer Richtung konnten also Zellen die Plazenta passieren.

Tuffrey et al. (1969) bedienten sich zum Nachweis mütterlicher Zellen im kindlichen Organismus natürlich vorkommender Indikatorzellen. Sie bereiteten Aufschwemmungen aus Leber-, Milz-, Knochenmarks- und Thymuszellen von CFW x CBA/T6T6 - F1 - Mäusen. Bei diesen Tieren besitzt der CBA - Elternteil zwei sogenannte, im Karyogramm leicht zu identifizierende T6 - Chromosomen. In den Karyogrammen der F1 - hybriden Nachkommen darf nur ein Chromosom mit der typischen Markierung vorhanden sein.
Bei einem - allerdings geringen - Teil der untersuchten Tiere fanden sich jedoch zwei oder kein T6 - Chromosom in einigen der ausgestrichenen Zellen. Diese konnten somit nur aus dem mütterlichen Organismus eingeschwemmt worden sein.
Daß diese Methode nur bei einem geringen Teil der Fälle ein positives Ergebnis zeitigte, führen die Autoren auf deren relative Unempfindlichkeit zurück.

Billingham et al. hatten 1953 entdeckt, daß homologe Zellantigene, wenn sie schon in utero auf einen Embryo transplantiert werden, eine auch nach der Geburt fortbestehende "aktiv erworbene Toleranz" des Neugeborenen gegen eben diese Antigene verursachen. In einer Versuchsanordnung, der dieser Gedanke zugrunde lag, zerstörte Billingham (1971) das lymphohämatopoetische System weiblicher Fischer-Ratten durch die Gabe hoher Dosen von Cyclophosphamid und übertrug ihnen Knochenmarkszellen von Lewis - Ratten. Einige Wochen später wurden die Versuchstiere mit männlichen Fischer Tieren gepaart. Die aus der Paarung hervorgehende reinrassige Fischer - Nachkommenschaft erwies sich dann bei Transplantationsversuchen als tolerant gegenüber Lewis - Hauttransplantaten.
Offenbar waren in utero zumindest einige der der Mutter übertragenen Lewis - Zellen auf die Embryonen übergetreten und hatten diese entsprechend dem zuvor beobachteten Prinzip tolerant gemacht.

Walknowska et al. (1969) untersuchten den Zellübertritt in umgekehrter Richtung: vom Kind auf die Mutter. Dazu wurde einer Reihe von Frauen im Laufe der Schwangerschaft venöses Blut entnommen und auf das Vorhandensein kindlicher Zellen untersucht. Insgesamt 22 der untersuchten Frauen gebaren später männliche Kinder. Bei 19 von ihnen konnten in Karyogrammen von Leukozyten, die bei der Blutentnahme gewonnen worden waren, Y - Chromosomen nachgewiesen werden. Diese Leukozyten mußten kindlichen Ursprungs sein.

Einen weiteren Übertritt antigen wirksamen Materials vom Kind auf die Mutter, die Einschwemmung von Trophoblastgewebe in deren Strombahn, beschrieben Douglas et al. (1959). Durch Katheterisierung gewannen sie Blut schwangerer Frauen aus verschiedenen Gefäßen: Vena cava inferior, Vena femoralis, Venen des Lig. cardinale uteri, Vena uterina und Vena ovarica. Bei allen Entnahmen wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß es nicht durch die Manipulationen bei der Punktion zu einer mechanischen Lösung von Zellen aus

dem Gefüge des Synzytiotrophoblasten kommen konnte.
In 8 von 13 Ausstrichen des Blutes aus Lig. - cardinale - Venen und 3 von 33 Ausstrichen aus Vena cava - Blut konnten eindeutig Trophoblastzellen identifiziert werden. In einem Fall lagen auch im Blut der Vena ovarica reichlich Synzytiumzellen vor. Lediglich im Blut der Vena femoralis ergab sich in allen Fällen ein negativer Befund.

Iklé (1961) stellte seine Untersuchungen nach der gleichen Methode an. Bei einer allerdings nur geringen Zahl von untersuchten Fällen fanden sich vor allem im Blut der Venae ovaricae reichlich Synzytiotrophoblastzellen. Aus der Konzentration von 1-2 dieser Zellen pro cm^3 Blut errechnete der Autor eine allein auf diesem Wege zustandekommende Einschwemmungsrate von 150.000 Zellen pro Tag.

Billington (1970) fertigte histologische Schnitte der Uteri schwangerer Frauen an und beschrieb von der Plazenta losgelöste Trophoblastanteile, die in der Decidua basalis und im Myometrium lagen. Sowohl diese Synzytiumzellen als auch andere, die venös in die Lungenkapillaren verschleppt worden waren, wiesen keinerlei Anzeichen für eine gegen sie gerichtete zelluläre Reaktion auf.

5. Zelluläre Immunvorgänge

Lymphozyten sind die Träger der zellulären Immunantwort. Sie sind die Effektoren, die den wesentlichen Anteil der Reaktion des Körpers auf fremde Transplantationsantigene ausmachen. Eine Reihe von Autoren untersuchte deshalb die Aktivität der Lymphozyten während der Schwangerschaft mit der Fragestellung, ob deren Verminderung die Ursache der nichterfolgenden Abstoßung des genetisch fremden Embryos durch die Mutter sei.
Finn et al. (1972) entnahmen schwangeren und nichtschwangeren Frauen eine bestimmte Menge Blut, die sie in vitro mit Phytohämagglutinin (PHA) versetzten. PHA stimuliert die thymusabhängigen, für die zelluläre Immunabwehr verantwortlichen Lymphozyten (T - Lymphozyten) und führt zur mitotischen Teilung dieser Zellen. Die der Mitose zugrundeliegenden Stoffwechselvorgänge machen sich morphologisch in einer Dichtezunahme des Zellkernes sowie einer Vermehrung der Kernvakuolen bemerkbar. Anhand dieser Kriterien stellten Finn et al. eine signifikant verminderte Transformationsrate der Lymphozyten schwangerer Frauen fest.
Außerdem führten die Autoren bei Schwangeren und Nichtschwangeren einen Tuberkulintest durch. Diese Immunreaktion, die ebenfalls durch T - Lymphozyten bewirkt wird, war bei den Schwangeren signifikant häufiger negativ. Als Antigen war 0,1 ml einer 1 : 1000 verdünnten Alt - Tuberkulin - Lösung intradermal injiziert worden.

Purtilo et al. (1972) bestimmten die Transformationsrate von Schwangerenlymphozyten durch die Messung des Einbaus von radioaktiv markiertem Thymidin nach Stimulation der Zellen mit PHA. Eine im Vergleich mit den Zellen Nichtschwangerer besonders stark abgeschwächte Reaktion fand sich zwischen der 26. und 31. Woche.

Kasakura (1971) untersuchte die Zellen in gemischten Leukozytenkulturen. Er inkubierte Schwangerenlymphozyten mit allogenen Leukozyten und verglich ihre Stoffwechselaktivität nach Zugabe von

autologem Serum oder dem Serum eines gesunden fremden Spenders. Dabei fanden sich in autologen Seren signifikant geringere Lymphozytentransformationsraten als in fremden.

Hellström et al. (1969) paarten weibliche BALB/c - Mäuse mit C3H - Tieren. Aus dem Blut dieser BALB/c - Weibchen und von C3H - Tieren wurden dann gemischte Leukozytenkulturen angelegt. Sofern die Kulturen nicht mit autologem BALB/c - Serum, sondern einem Kontrollmedium inkubiert waren, ergab sich der Effekt, daß die BALB/c - Lymphozyten das Wachstum der C3H - Zellen hemmten. Wurde jedoch das Serum der BALB/c - Weibchen den Kulturen zugefügt, dann wurde diese Hemmung aufgehoben. Offenbar besaßen also die BALB/c - Lymphozyten die Fähigkeit, auf das fremde Antigen zu reagieren, wurden aber durch einen im Serum vorhandenen spezifischen Faktor in ihrer Aktivität unterdrückt.
Die Spezifität des Faktors ergab sich aus der Beobachtung, daß BALB/c - Weibchen, die mit Männchen ihres eigenen Stammes gepaart worden waren, den Faktor nicht besaßen, der die Immunreaktion ihrer Lymphozyten gegen C3H - Zellen verhinderte. Die immunsuppressive Wirkung des Schwangerenserums trat bereits in der ersten Schwangerschaft auf, wurde dann aber während der folgenden Schwangerschaften stärker.

Jenkins et al. (1972) verglichen die spezifische und unspezifische Immunsuppression von Schwangerenserum bei Primi- und Multiparen. Wurden mütterliche Lymphozyten mit PHA stimuliert, dann war in der Transformationsrate bei Primi- und Multigraviden kein signifikanter Unterschied nachweisbar. Auch wenn mütterliche Lymphozyten in gemischten Leukozytenkulturen mit allogenen Zellen versetzt wurden, war die Immunreaktion bei Primi- und Multigraviden gleich stark. Wurden jedoch die mütterlichen Lymphozyten entweder mit Zellen der eigenen Embryonen oder des Ehepartners inkubiert, dann war in beiden Ansätzen die Lymphozytentransformation bei Multiparen signifikant geringer als bei Primiparen. Damit schien erwiesen, daß es -

zumindest nach mehreren Schwangerschaften - zu einer spezifischen Abnahme der Reaktionsfähigkeit gegenüber väterlichen Histokompatibilitätsantigenen kommt.

Morton et al. (1974) nutzten bei ihren Untersuchungen die Fähigkeit von Mäuselymphozyten, mit menschlichen Erythrozyten Rosetten zu bilden. Bei schwangeren Tieren ließ sich diese Reaktion durch eine wesentlich geringere Dosis von Antilymphozytenserum unterdrükken als bei normalen Kontrolltieren. Morton et al. nahmen an, daß durch bestimmte Serumbestandteile ein Teil der Antigenbindungsstellen auf der Zelloberfläche der Lymphozyten besetzt sei und damit für die immunsuppressive Aktivität des Antilymphozytenserums nicht mehr zur Verfügung stünde.

In der Versuchsanordnung von Leikin (1972) ging es sowohl um die Frage des Einflußes von Schwangerenserum auf die Lymphozytenfunktion als auch um eine eventuelle eigenständige Veränderung von deren Reaktionsfähigkeit. Dazu versetzte Leikin Schwangeren- und Nichtschwangerenlymphozyten zunächst getrennt mit 20 %igem Serum einer schwangeren Frau. In diesem Milieu wurden die Zellen entweder mit PHA oder mit röntgenbestrahlten, dadurch an einer eigenen Immunreaktion gehinderten fremden Leukozyten stimuliert.
Es fand sich kein Unterschied im Verhalten der Schwangeren- und Nichtschwangerenlymphozyten. Im Schwangerenserum war ihre Reaktion gegenüber fremdem Antigen im Vergleich zur Inkubation im Serum normaler Versuchspersonen stark vermindert. Es schien sich also bei der Immunsuppression um einen reinen Serumeffekt zu handeln.

Die gleiche Schlußfolgerung legen die Versuche von Hsu (1974) nahe. Er verglich die immunologische Reaktion von Schwangeren- und Nichtschwangerenlymphozyten auf PHA in einem homologen Fremdplasma eines normalen Spenders mit der Reaktion im jeweils autologen Serum. Im Fremdplasma ließ sich kein Unterschied in der Re-

aktionsfähigkeit der Zellen feststellen, während bei der Inkubation im autologen Serum die Schwangerenlymphozyten signifikant schwächer auf den antigenen Reiz reagierten.

Die Versuche von Smith et al. (1972) lassen es aber auch denkbar erscheinen, daß eine "intrinsic deficiency", eine vom Serum unabhängige Suppression der Lymphozytenfunktion besteht. Smith et al. stimulierten die Lymphozyten mit Tuberkelprotein. Die Quantität der Immunantwort wurde an der durch die Immunisierung entstehenden Fähigkeit der Zellen gemessen, die Wanderungsgeschwindigkeit von Makrophagen im elektrischen Feld zu vermindern. Auf der einen Seite konnten die Autoren dabei mit verschiedenen Verdünnungen von Schwangerenserum eine verschieden starke Immunreaktion der Lymphozyten erreichen, wobei es sich also offenbar um einen Serumeffekt handelte. Auf der anderen Seite waren aber auch solche Schwangeren lymphozyten, die mehrfach in serumfreien Lösungen gewaschen worden waren und schließlich in einem serumfreien Medium inkubiert wurden, im Vergleich mit Lymphozyten nichtschwangerer Kontrollpersonen vermindert reaktionsfähig.

Wahrscheinlich beruht die in der Schwangerschaft abgeschwächte zelluläre Immunreaktion nicht auf einer Verminderung der im Blut zirkulierenden T - Lymphozyten (Campion et al. 1972; Brain et al. 1972; Gergely et al. 1974). Campion et al. bestimmten im peripheren Blut Schwangerer den Anteil der Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl, die Rosetten mit Schafserythrozyten bildeten (T - Zellen). Mit 45 % war dieser Anteil bei gleicher Lymphozytenzahl / mm^3 ebenso groß wie bei nichtschwangeren Frauen.
Brain et al. markierten die Immunglobuline auf der Oberfläche der bursa - abhängigen, für die humorale Immunabwehr verantwortlichen B - Lymphozyten mit fluoreszierenden Antikörpern. Bei der Auszählung machten diese Zellen bei gleicher Lymphozytenzahl / mm^3 bei Schwangeren bzw. Nichtschwangeren einen gleich großen Anteil an der Gesamtlymphozytenzahl aus.

Gergely et al. bedienten sich der gleichen Versuchsanordnung. Auch sie fanden eine gleiche Anzahl von T - Zellen / mm^3 Blut bei schwangeren und nichtschwangeren Frauen, wobei in ihrer Auszählung allerdings die B - Zellen mit geringer Signifikanz in der Gravidität vermehrt waren.

Daß eine Bildung von Immunzellen gegen Histokompatibilitätsantigene des Vaters auch in vivo stattfindet, wurde von Maroni (1973) dargelegt. Maroni paarte weibliche BALB/c - Mäuse bis zu siebenmal mit C3H/Bi - Männchen. Den Weibchen wurden anschließend lymphoide Zellen entnommen und anderen Tieren des eigenen Inzuchtstammes intraperitoneal verabreicht. Diese Tiere erhielten dann später ein C3H/Bi - Vollhauttransplantat.
In allen Fällen wurde dieses signifikant schneller abgestoßen als bei nicht vorbehandelten BALB/c - Tieren. Mit den Lymphozyten der schwangeren Tiere war also offensichtlich deren zelluläre Immunität gegen Antigene ihrer Paarungspartner auf andere BALB/c - Tiere übertragen worden.

Mittels eines Tests, der auf der Hemmung der Wanderungsgeschwindigkeit von Makrophagen durch sensibilisierte Leukozyten des peripheren Blutes beruht, untersuchten auch Youtananukorn et al. (1974) das Ausmaß der mütterlichen zellulären Immunreaktion auf plazentares Antigen im Verlauf der Schwangerschaft. Die Leukozyten wurden in monatlichem Abstand von Primigraviden gewonnen und mit einem Antigenpool aus fünf Plazenten zur Reaktion gebracht.
Im ersten Trimester zeigte keine der untersuchten 24 Frauen eine zelluläre Immunreaktion gegen plazentares Antigen. Im 4. Schwangerschaftsmonat entnommene Leukozyten waren dagegen mit einer Ausnahme, die im 5. Monat positiv wurde, sämtlich sensibilisiert. War die Immunreaktion zu dieser Zeit nur mit einer relativ hohen Antigenkonzentration auslösbar, so kam es in den folgenden Monaten in allen Fällen auch mit zunehmend geringeren Konzentrationen zu positiven Ergebnissen. Leukozyten nichtschwangerer Frauen zeigten

in allen untersuchten Fällen mit den Antigenen des Plazentaextraktes keine Reaktion.

6. Humorale Immunvorgänge

Beim Verhalten der Serumkonzentrationen der verschiedenen Immunglobuline im Laufe der Schwangerschaft wurde übereinstimmend von Song (1970), Winterhoff et al. (1970), Maroulis et al. (1971) und Tatra et al. (1974) ein mit der Schwangerschaftsdauer kontinuierlich absinkender IgG - Spiegel festgestellt.
Gusdon (1969) fand dagegen keine signifikante Veränderung des IgG-Spiegels im Laufe der Schwangerschaft.

Bis auf Tatra et al. besteht bei den obengenannten Autoren Übereinstimmung darüber, daß IgA und IgM während der Schwangerschaft nicht von den normalen Serumkonzentrationen abweichen. Tatra et al. fanden sowohl die IgA - als auch die IgM - Werte in der 17. - 20. Woche signifikant höher als gegen Ende der Schwangerschaft.

Gusdon et al. (1972) und Klapper et al. (1971) bestimmten außerdem die IgD - Konzentration zur Zeit des Termins und fanden sie deutlich erhöht.

Trotz der übereinstimmend festgestellten Abnahme der Serumkonzentration scheint es aber zu einer deutlich gesteigerten Synthese von IgG zu kommen. Ralph et al. (1972) immunisierten Mäuse durch die Injektion von Schafserythrozyten. Danach untersuchten sie Aufschwemmungen von Milzzellen dieser Tiere auf das Vorkommen IgG-produzierender Zellen, indem sie diese mit dem entsprechenden fluoreszierenden Antiserum markierten. Bei schwangeren Tieren fanden sich die IgG - bildenden Zellen 2,4 bis 3,6 mal häufiger als bei nichtschwangeren Kontrolltieren.
Weiterhin berichten Ralph et al., daß IgG3 20 bis 50 mal so rasch in das fetale Blut übertritt wie IgG1 und IgG2. Da IgG3 außerdem kein Komplement fixieren soll, halten es die Autoren für möglich, daß gerade dieses Immunglobulin kindliche Antigene besetzen und sie damit blockieren könnte.

Übereinstimmend berichten zahlreiche Autoren über das häufige Auftreten von Leukozyten - Isoantikörpern während der Schwangerschaft. Ein Transfusionszwischenfall, der sich bei einer mehrgebärenden Frau ereignete, als ihr post partum ABO - und Rh - kompatibles Blut übertragen wurde und als dessen Ursache sich Leukozytenantikörper fanden, brachte van Rood et al. (1959) dazu, Reihenuntersuchungen an Sera schwangerer Frauen vorzunehmen. Bei 11 von 396 Frauen, die nie zuvor eine Bluttransfusion erhalten hatten, wurden solche Antikörper gefunden. Bei Primigraviden (101 Fälle) gelang der Nachweis nicht, bei 1 - 2 vorhergehenden Schwangerschaften waren Antikörper in 3 von 134, bei mehr als 2 in 8 von 148 Fällen vorhanden. Der Zeitpunkt der Blutentnahme im Laufe der Gravidität wurde nicht mitgeteilt.
Zur Aufklärung ihrer Spezifität wurden die antikörperhaltigen Seren mit Leukozyten einer Gruppe von freiwilligen Spendern oder des Ehemannes der Patientin oder der Patientin selbst versetzt. In allen Fällen trat eine Agglutination der Leukozyten des Ehemannes auf.Zellen freiwilliger Spender wurden in 14 - 85 % agglutiniert, während die Untersuchung an den eigenen Leukozyten immer negativ verlief.

Overweg et al. (1969) testeten Serumproben von 116 Primigraviden auf das Vorkommen zytotoxischer Antikörper gegen Leukozytenantigene der Ehemänner. Mit der verwandten eigenen Methodik ergaben 11 Serumproben schon während, 5 weitere erst nach Ende der Schwangerschaft ein positives Ergebnis. Säulenchromatographisch stellten sich die Antikörper ausnahmslos als Immunglobuline G dar. 11 der positiven Seren wurden getrennt gegen Lymphozyten bzw. Granulozyten der Ehemänner ausgetestet und ergaben dabei in beiden Fällen eine positive Reaktion. Das Nabelschnurblut von ebenfalls untersuchten 11 Säuglingen antikörper - positiver Mütter war in jedem Fall frei von Antokörpern.

Im Mikroagglutinationstest nach van Rood konnten Klink et al. (1971) agglutinierende Antikörper bei Primigraviden in der 24. Woche in 27,2 % der Fälle nachweisen. Bei Zweit- und Mehrgraviden

waren die Antikörper in 41,4 % vorhanden. Auch zytotoxische Antikörper wurden häufig gefunden.

Nymand (1974) entdeckte lymphozytotoxische Antikörper bei 13,4 % der untersuchten Schwangeren um die Zeit der Entbindung.

Bei Primigraviden stellten Bertrams et al. (1970a und b) Leukozyten - Isoantikörper in 18,4 % fest. Ab der dritten Schwangerschaft waren sie in 35,7 % vorhanden. Bei Schwangeren insgesamt fanden sie sich in 23,9 %, wobei in 16,1 % agglutinierende und in 14,1 % zytotoxische Antikörper vorlagen.

Von 96 Primigraviden, die Kessler (1971) untersuchte, besaßen 5 nur agglutinierende, 3 nur zytotoxische Antikörper. Bei 5 fanden sich gleichzeitig zytotoxische und agglutinierende, bei 6 von ihnen gleichzeitig sowohl zytotoxische und agglutinierende als auch Thrombozytenantikörper.

Burke et al. (1974) ermittelten die Häufigkeit des Vorkommens zytotoxischer Antikörper in einem Kollektiv von 1201 Frauen. In einem Mikrotoxizitätstest wurden die Seren mit einem alle HL - Antigene umfassenden Pool von Spenderlymphozyten zur Reaktion gebracht. Antikörper wurden bei insgesamt 190 Frauen (15,8 %) nachgewiesen. Dabei war das Vorkommen bei Frauen mit zwei und mehr Schwangerschaften mit 22 % am häufigsten. Nach nur einer vorhergehenden Schwangerschaft waren die Antikörper in 17 %, bei der ersten Schwangerschaft in 10 Prozent vorhanden. Die Untersuchungen wurden an Seren durchgeführt, die zwischen der 10. und 14. Woche gewonnen worden waren.
In einem anderen Versuchsansatz verfolgten die Autoren die Antikörperbildung bei Primigravidae im Verlauf der Schwangerschaft. Hier ergab sich gegenüber der Zeit vor der 20. Woche, als nur bei 8 % der Nachweis gelang, eine relative Zunahme zwischen der 20. und 30. Woche (11 %) und eine weitere nach der 30. Woche (27 %). Bei 32 der 1201 Patientinnen endete die Schwangerschaft mit einem Abort. 8 von ihnen (25 %) waren antikörper - positiv. Antikörper

kamen somit häufiger vor als beim Durchschnitt aller Frauen, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant.

Bei Frauen, die nicht schwanger waren oder gewesen waren und die keine Bluttransfusionen erhalten hatten, konnten Bertrams et al. sowie Payne et al. (1958) Leukozyten - Isoantikörper in keinem Fall feststellen.

Im Gegensatz zu den meisten obenstehenden Untersuchungen, bei denen nur einmal im Laufe der Schwangerschaft das Vorkommen der Antikörper getestet wurde, verfolgten Goodlin et al. (1964) die Antikörpertiter bei Mäusen in regalmäßigen Abständen während einer oder mehreren Schwangerschaften.
Die Autoren kreuzten weibliche C57BL - mit männlichen DBA/2J - Inzuchtmäusen. Von 85 Weibchen, die ein- oder mehrmals schwanger wurden, waren nur 13 fortwährend antikörper - negativ. Bei den übrigen Tieren waren die Antikörper manchmal von Anfang an ständig, manchmal erst nach einigen Schwangerschaften nachweisbar.Bei einigen wechselten die Titer im Laufe der Zeit, wobei zwischendurch auch Antikörper nicht gefunden wurden. Auch wenn die Antikörper im Verlauf einer einzelnen Schwangerschaft regelmäßig bestimmt wurden, wechselte die Titerhöhe dauernd, so daß auch hier zwischendurch negative Ergebnisse vorkamen.
Durch die Paarung sterilisierter weiblicher Ratten, bei denen von 19 nur 2 einen - im übrigen vergleichsweise niedrigen - Antikörpertiter erreichten, kamen Goodlin et al. außerdem zu der Schlußfolgerung, daß es die Schwangerschaft an sich ist,die den Immunisierungsvorgang auslöst, während z.B. Sperma als Antigen keine Rolle spielt.

Wesentlich häufiger als bei normal verlaufenden Schwangerschaften werden Isoantikörper bei Komplikationen gefunden. Frauen mit Totgeburten oder Aborten in der Anamnese waren in 70 %, Frauen mit Gestosen in 58,4 % antikörper - positiv (Klink et al.).

Ähnlich verhält es sich mit Antikörpern gegen eine Plazentafrak-

tion, von Levanon et al. (1968) "Fraktion B" genannt, die diese serologisch in Schwangerenseren identifizierten. Bei unkomplizierten Schwangerschaftsverläufen wurden Fraktion - B - Antikörper erst nach der Entbindung im Serum nachweisbar. Bei Gestosen traten sie jedoch schon während der Schwangerschaft auf, wobei dann gleichzeitig die Fraktion B nicht mehr festgestellt werden konnte.

Obwohl die Isoantikörper zumindest teilweise IgG sind, also die Plazenta passieren können und so auf das Kind übertreten, gelang es Kessler (1971) nicht, sie im fetalen Serum nachzuweisen. Sowohl im Mikroagglutinationstest nach van Rood als auch im Mikrotoxizitätstest nach Kissmeier - Nielsen waren die Ergebnisse durchweg negativ.

7. Einfluß schwangerschaftsspezifischer Proteine

Im Serum schwangerer Frauen lassen sich immunelektrophoretisch Proteine nachweisen, die normalerweise nicht oder nur in sehr viel geringerer Konzentration vorkommen.
Smithies (1959) hatte zuerst von dem sogenannten "pregnancy - zone - protein" berichtet, das in der Zonenelektrophorese auf Stärkegel als eigenständiges, bei etwa 10 % der Schwangeren auftretendes Band vorkam. Bei Männern oder nichtschwangeren Frauen war dieses Protein in keinem Fall vorhanden.

Mac Laren et al. (1966) stellten gegen ein papierelektrophoretisch aus Schwangerenserum gewonnenes Alpha - 2 - Globulin, Pa 1 genannt, ein Antiserum her, indem sie dieses Protein mehrmals männlichen Schafen injizierten. Mit Hilfe des Antiserums gelang es dann, Pa 1 bei 18 % aller Männer und nichtschwangeren Frauen im Serum nachzuweisen. Schwangere jedoch besaßen Pa 1 zu 100 %, wobei sie auch durchschnittlich mit 1 : 64 wesentlich höhere Titer aufwiesen als die Kontrollpersonen mit 1 : 4.
Pa 1 soll nicht mit dem "pregnancy - zone - protein" identisch sein.

Bohn (1971) gewann durch Auswaschen aus zerkleinertem Plazentagewebe eine Proteinlösung, die zunächst durch Ionenaustauschchromatographie, Gelfiltration und präparative Zonenelektrophorese in eine Reihe verschiedener Eiweißkörper aufgetrennt wurde. Diese wurden dann zur Gewinnung spezifischer Antiseren über einige Wochen wiederholt Kaninchen injiziert und die Antiseren mit dem Serum gesunder Männer inkubiert, um die in ihnen enthaltenen Antikörper an die normalerweise im Serum vorkommenden Antigene zu binden. Mit den Antikörpern aber, die nach dieser Behandlung noch im Antiserum zurückgeblieben waren, ließen sich schließlich im Serum schwangerer Frauen drei SP1, SP2 und SP3 genannte Schwangerschaftsproteine nachweisen.
Bei SP1 und SP2 handelt es sich um Beta - 1 - Glykoproteine, bei SP3 um ein Alpha - 2 - Glykoprotein, das mit dem "pregnancy -

zone - protein" (Smithies) identisch sein soll.

Auch Lin et al. (1974) stellten ein tierisches Antiserum gegen im Schwangerenserum vorkommende Antigene her, aus dem sie die normalen Antikörper durch Adsorption an das Serum gesunder nichtschwangerer Frauen entfernten. Die restlichen Antikörper reagierten mit vier differenzierbaren Eiweißen des Schwangerenserums. Zwei von ihnen waren Beta - Globuline, zwei Alpha - 2 - Globuline.

Ebenso wie das Pa 1 (Mac Laren et al.) ist auch das "pregnancy - zone - protein" (Smithies) nach neueren immunelektrophoretischen Untersuchungen durch von Schoultz (1973) auch bei Nichtschwangeren teilweise zu finden. Bei ihnen liegt es jedoch mit 0 - 4 mg% in erheblich geringerer Konzentration im Serum vor als bei Schwangeren, die 50 - 200 mg% erreichen. Von Schoultz identifizierte auch das "pregnancy - zone - protein" als ein Alpha - 2 - Globulin mit einem Molekulargewicht von 326.000.

Stimson (1975) beschrieb ein " pregnancy - associated - alpha - makroglobulin" (PAM), das nicht mit dem "pregnancy - zone - protein" identisch sein soll.

SP2, SP3, "pregnancy - zone - protein", Pa 1 und das "pregnancy - associated - alpha - makroglobulin" sind auch bei solchen Frauen im Serum vermehrt nachweisbar, die mit hormonalen Kontrazeptiva behandelt werden (Mac Laren 1966; Bohn 1974; Stimson 1975). Die Pa 1 - Konzentration ist bei Männern im Serum erhöht, wenn diese bei Prostatakarzinomen mit Stilboestrol behandelt werden (Horne et al. 1973). Spontan erhöhte Pa 1 - und PAM - Konzentrationen werden bei metastasierenden Karzinomen und bei Leberzirrhose gefunden.

Die obenstehenden Befunde legten es nahe, die Schwangerschaftsproteine auf ihre Bindungsfähigkeit für Steroidhormone zu untersuchen. Hofmann et al. (1972) fügten deshalb dem immunelektrophoretisch isolierten "pregnancy - zone - protein" radioaktiv markier-

te Östrogene zu. Eine Bindung fand nicht statt.

Von Schoultz et al. (1973b) kamen mit einer selbstentwickelten Methode zum gleichen Ergebnis. Sie brachten "pregnancy - zone - protein" in Lösung und versetzten es mit Östriol, Östradiol, Östrion, Progesteron, Testosteron und Cortisol. Dabei sollte ein Phasenausgleich zwischen freiem und gebundenem Hormon zustande kommen. Es ließ sich auch hier keine Bindung nachweisen.

Im Gegensatz dazu fand sich bei Bohn et al. (1973), die sich wie Hofmann et al. der Radioimmunelektrophorese bedienten, eindeutig eine Hormonbindung an SP1, SP2 und SP3. Vor allem SP2 besaß eine große Affinität zu Östradiol und Testosteron. SP3, das ja mit dem "pregnancy - zone - protein" identisch sein soll, band vor allem Östriol.

Alpha - 2 - Globuline sind in biologischen Systemen verschiedentlich auf eine mögliche Beeinflussung von Immunreaktionen untersucht worden. Kamrin (1959) versuchte, durch intraperitoneale Injektionen definierter Serumfraktionen bei Ratten, die ein Hauthomotransplantat erhalten hatten, die Abstoßungsreaktion zu verzögern. Bei unbehandelten Kontrolltieren betrug die Transplantatüberlebenszeit 17 - 22 Tage. Ein Versuch wurde als erfolgreich angesehen, wenn die fremde Haut den 60. Tag post operationem überlebte. Mit einem Rattenserum, dessen Gehalt an Alpha - 2 - Globulin 83 % und an Alpha - 1 - Globulin 17 % betrug, wurde mit einem Überleben von 41 % der Transplantate der eindrucksvollste Erfolg erzielt. Ein Rattenserum aus 17 % Alpha - 2 - Globulinen und 83 % Beta - und Gamma - Globulinen bewirkte ein 60 - Tage - Überleben von 33 % der Transplantate. Selbst mit einem Humanserum aus 33 % Alpha - 2 -, 59 % Alpha - 1 - und einem Rest Beta - Globulin ließ sich in 31 % ein Erfolg erzielen.
Da die stärkste Hemmung der Immunreaktion mit einer reinen Alpha - Globulinfraktion zustande gekommen war und darüber hinaus Seren ohne Alpha - Globulin keinen Effekt zeigten, machte Kamrin die Alpha - Globuline für die Immunsuppression verantwortlich.

Mowbray (1963a) testete die Wirkung einer heterologen, vom Ochsen gewonnenen Alpha - 2 - Globulin - Zubereitung auf die Antikörperbildung bei Kaninchen. Den Kaninchen wurde radioaktiv markiertes Humanalbumin intravenös verabreicht. Sofort anschließend und nach 72 Stunden erhielten sie intraperitoneal je 100 mg des Alpha - 2 - Globulins. Durch diese Behandlung kam es zu einer gegenüber Kontrolltieren signifikant verminderten Immunelimination des Humanserums.
Eine weitere Gruppe von Kaninchen erhielt in 14 - tägigem Abstand je eine intravenöse Injektion von 50 mg Humanalbumin. Während ansonsten unbehandelte Tiere nach 12 Tagen ausnahmslos präzipitierende Antikörper gebildet hatten, war dies nur bei einem der 10 mit zusätzlichen Alpha - 2 - Globulin - Injektionen behandelten Tiere der Fall. Die Immunantwort war also vollständig unterdrückt worden.
Wurden den Kaninchen menschliche Erythrozyten injiziert, dann kam es unter einer gleichzeitigen Behandlung mit Alpha - 2 - Globulinen zu einem signifikant geringeren Titeranstieg agglutinierender Antikörper als bei Kontrolltieren.

Weitere Versuche unternahm Mowbray (1963b) mit Alpha - 2 - Globulinen aus Human-, Ratten-, Kaninchen- und Kalbsserum. Bei 8 von 40 Ratten, die Hauthomotransplantate erhalten hatten, überlebten diese zur Zeit der Berichts bereits mehr als sechs Monate unter der Alpha - Globulin - Behandlung.
Die Immunelimination von Humanalbumin, das Ratten intravenös injiziert worden war, konnte durch intraperitoneale Gaben der Alpha - 2 - Globuline vollständig unterdrückt werden.
Von 10 Tieren, denen intravenös menschliche Erythrozyten verabreicht worden waren, entwickelten nur zwei agglutinierende Antikörper, während dies bei den unbehandelten Kontrolltieren ausnahmslos der Fall war.

Cooperband et al. (1968) untersuchten den Einfluß menschlichen Alpha - 2 - Globulins auf die Immunreaktion menschlicher Lymphozyten. Kriterien für die Reaktion der Zellen waren Größe- und

Dichtezunahme des Kerns sowie der Einbau radioaktiv markierter DNS - Vorstufen. Während kleinste Dosen von 0,001 und 0,01 mg / 100 ml Alpha - 2 - Globulin keinen Effekt hatten, wurde die Lymphozytentransformationsrate nach Reiz durch Phytohämagglutinin, Diphterie-, Tuberkulin- oder Tetanustoxoid signifikant durch Konzentrationen von 1 mg / 100 ml vermindert.

Riggio et al. (1971) gewannen Alpha - 2 - Globuline aus menschlichen Plazenten und untersuchten deren Effekt auf die immunologische Aktivität menschlicher Lymphozyten. Diese wurde am Einbau radioaktiv markierten Thymidins in die Zellen gemessen.
Sowohl die Transformationsrate nach Stimulation durch Phytohämagglutinin als auch durch "pokeweed mitogen" wurde durch die Alpha - 2 - Globuline signifikant vermindert.

Von Schoultz et al. (1973a) unternahmen Versuche mit reinem isoliertem "pregnancy - zone - protein". Unter seiner Wirkung war die PHA - Transformationsrate der Lymphozyten nichtschwangerer Frauen signifikant gegenüber nichtbehandelten Lymphozyten vermindert.
Wurden Lymphozyten schwangerer Frauen mit PHA versetzt, dann war die Transformationsrate signifikant geringer, wenn die Serumkonzentration an "pregnancy - zone - protein" mehr als 100 mg% betrug als bei Frauen mit weniger als 4 mg%.

Stimson (1975) legte gemischte Leukozytenkulturen an und untersuchte den Einfluß des von ihm beschriebenen "pregnancy - associated - alpha - makroglobulin". Die Kulturen wurden entweder in Schwangerenserum mit bekannter PAM - Konzentration oder in einer gleich stark konzentrierten reinen PAM - Lösung oder in einem männlichen Kontrollserum inkubiert. Da dabei das Schwangerenserum und die PAM - Zubereitung die gleiche immunsuppressive Wirkung entfalteten, schrieb Stimson allein dem PAM den Effekt von Schwangerenserum zu, Immunreaktionen zu hemmen.
Die maximale PAM - Wirkung erzielte Stimson bei Konzentrationen von 200 - 400 ug / ml. Den Durchschnittswert im Schwangerenserum gab er mit 890 $\pm$ 630 ug / ml an.

8. Einfluß der Hormone

Untersuchungen über den Einfluß der Steroidhormone, die während der Schwangerschaft im mütterlichen Organismus vermehrt auftreten, auf Immunreaktionen erbrachten insgesamt widersprüchliche Ergebnisse. Krohn (1954) injizierte Kaninchen, die ein Hauthomotransplantat erhalten hatten, täglich entweder 5 mg Östradiol - Dipropionat oder 2,5 mg Testosteron - Dipropionat oder 5 mg Progesteron intramuskulär. Unter dieser Therapie war die Überlebenszeit der Transplantate gleich lang wie bei unbehandelten Kontrolltieren.

Medawar et al. (1956) erzielten das gleiche Ergebnis bei Mäusen, denen sie täglich entweder 1 mg Progesteron oder 1 mg Testosteron-Propionat oder 0,5 mg Östradiol - Dipropionat subkutan verabreichten. Ein Effekt auf die Abstoßung von Hauthomotransplantaten kam hierdurch nicht zustande.

Simmons et al. (1968) hingegen bewirkten eine Immunsuppression, indem sie CBA/J - Mäusen, die ein Hauthomotransplantat von A/Jax - Mäusen erhalten hatten, zwei- bis dreimal pro Woche 1 mg Östradiol injizierten. Sowohl primäre Abstoßung als auch "second - set - reaction" waren signifikant verzögert.

Aus der Überlegung heraus, daß die Plazenta als Produktionsort einer Reihe von Hormonen auch durch eine lokale Anhäufung von Steroiden immunologisch unangreifbar sein könnte, testeten Hulka et al. (1969) die Wirkung von konjugierten Östrogenen und Progesteron auch bei lokaler Applikation.
Männliche Kaninchen erhielten orthotope Hauthomotransplantate, auf denen eine hromongetränkte Gaze angebracht wurde. Weder die lokale Gabe von 4 mg konjugiertem Östrogen oder 3,5 mg Proluton täglich noch die systemische Verabreichung von 10 mg Östradiol - Valerat einmal bzw. 20 mg Progesteron dreimal pro Woche erzeugten eine signifikante Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit.

Waltman et al. (1971) übertrugen Albino - Ratten zunächst Cornea -

Homotransplantae und zwei Wochen später Vollhauttransplantate der gleichen Spender, um eine möglichst starke Abwehrreaktion gegen die Hornhaut hervorzurufen. Eine Gruppe der Tiere erhielt vom Tage der Hautübertragung an über 4 Wochen im täglichen Wechsel 1,0 mg oder 0,5 mg Östradiol - Dipropionat in öliger Lösung injiziert. Einer zweiten Gruppe wurden ebenfalls im täglichen Wechsel 1,0 und 0,5 mg Östron in wässriger Lösung injiziert.
Während in der unbehandelten Kontrollgruppe 10 von 11 Tieren die fremde Cornea nach im Mittel 10,1 Tagen abstießen, akzeptierten 4 von 14 mit Östradiol behandelten Tieren die Transplantate im Mittel 12,8 Tage; die restlichen 8 zeigten auch 6 Monate nach der Übertragung noch keine Abstoßungsreaktion. In der Gruppe der Östron - behandelten Ratten erreichten die Cornea - Transplantate eine durchschnittliche Überlebenszeit von 18,6 Tagen bei 5 von 11 Tieren. Auch hier stießen die übrigen 6 Tiere das Fremdgewebe innerhalb von 6 Monaten nicht ab.

Hagen et al. (1972) untersuchten die Lymphozytentransformationsrate nach Stimulation mit PHA. Bei Frauen, die zur Antikonzeption eine Östrogen / Gestagen - Kombination einnahmen, war die Reaktion der Lymphozyten signifikant vermindert.

Eine Woche vor der Übertragung von Vollhautallotransplantaten bei weißen Kaninchen begannen Hulka et al. (1965) mit täglichen Injektionen von Progesteronderivaten. Sowohl Norethynodrel als auch Norethindrone bewirkten eine signifikante Verlängerung der Transplantatüberlebenszeit.
Den gleichen Tieren wurde später viermal in wöchentlichem Abstand Kalbsserum zusammen mit Freund's Adjuvans injiziert. Bei gleichzeitiger Verabreichung der Progesteronderivate kam es vor allem durch Medroxyprogesteron zu einem signifikant verminderten Titeranstieg der gebildeten Antikörper. Norethynodrel und Norethindrone hatten einen fraglichen Effekt.

Turcotte et al. (1971) untersuchten die immunsuppressive Wirkung synthetischer Gestagene an Vollhauttransplantaten zwischen weißen

Neuseeland - und California - Kaninchen. Gaben von 50 mg Medroxyprogesteron bzw. 50 mg Melengestrol ab dem 2. Tag vor der Transplantation schoben die endgültige Transplantatabstoßung von normalerweise 8,9 Tagen auf 26,3 bzw. 45,4 Tage hinaus. In suboptimaler Dosierung verstärkten die Hormone den Effekt von ebenfalls in suboptimaler Menge verabreichtem Antilymphozytenserum.
Bei nierentransplantierten Hunden erwies sich nur Medroxyprogesteron als wirksam und verlängerte die postoperative Überlebenszeit der Tiere auf 28,0 gegenüber normal 12,2 Tagen. Melengestrol hatte keinen Effekt. In Kombination mit Azathioprin führten jedoch beide Hormone zu einer signifikanten Verstärkung von dessen Wirkung.

Rembiesa et al. (1974) isolierten aus Mäuseplazenten eine Reihe von Steroiden und testeten deren Wirkung auf die zellulären und humoralen Immunvorgänge bei Mäusen. Zur Diagnose der zellulären Immunreaktion wurden die Tiere während der Steroidbehandlung mit Oxazolon immunisiert. Später wurden deren Ohren mit Oxazolon bestrichen und als Maß für die immunologische Reaktion die Dickezunahme des Ohres gewertet.
Als Kriterium der humoralen Abwehrvorgänge wurden die nach der Injektion von Schafserythrozyten gebildeten Hämagglutinine bestimmt. Die Zellen wurden 8 Tage nach Beginn der Steroidtherapie verabfolgt. Die Agglutininbildung erfolgte nach der Methode von Jerne (1963).
Von zahlreichen Steroidhormonen der Plazenta waren es vor allem die 5 - Alpha - Androstan - Derivate, die aber nur im Bereich der zellulären Reaktion eine immunsuppressive Wirkung entfalteten. Insbesondere das 5 - Alpha - Androstan - 3,17 - dion hatte einen deutlichen Effekt. Die humorale Abwehr war dagegen in keinem Fall signifikant vermindert.

Weder durch die Applikation von HCG allein noch durch dessen Kombination mit Östradiol und Progesteron konnten Pearse et al. (1969) die Überlebenszeit von Mäusehauthomotransplantaten signifikant verlängern. Wurde HCG jedoch mit 0,5 mg Hydrocortison pro Tag kom-

biniert, dann war der Cortisoneffekt signifikant verstärkt.

Contractor et al. (1973) testeten HCG und Choriongonadotrophin (HCG) auf ihre mögliche immunsuppressive Wirkung. Durch gleichzeitige Zugabe von PHA und einem der Hormone war die Transformationsrate menschlicher Lymphozyten signifikant vermindert. Wesentlich stärker war der Effekt, wenn die Lymphozyten vor der Zugabe des Mitogens bereits einen Tag mit dem Hormon inkubiert gewesen waren.

Deodhar et al. (1970) injizierten Mäusen eines Inzuchtstammes Zellen eines allogenen Sarkoms in die Hinterpfote. Bei unbehandelten Tieren entwickelte sich aufgrund der fremden Antigene des Tumors eine Abstoßungsreaktion, so daß dessen Zellen nur in 0 - 4 % der Fälle metastasierten.
Andere Tiere erhielten tägliche HCG - Injektionen. Bei Dosen von weniger als 100 u pro Tag war keine gesteigerte Metastasierung feststellbar. Bei 100 u pro Tag bildeten sich in 5 %, bei 200 u pro Tag in 20 % und bei 300 u pro Tag in 33 % der Fälle Tochtergeschwülste. Bei schwangeren Tieren ging der Tumor in 36 % der Fälle an und metastasierte.

9. Schwangerschaft und Transplantation

Soll der Einfluß der Schwangerschaft auf die Abstoßung von Allotransplantaten untersucht werden, dann müssen wegen der Spezifität immunologischer Vorgänge zwei Situationen unterschieden werden: Ist der Vater des Kindes gleichzeitig Organspender, so spricht man von spezifischer Schwangerschaft. Da gegenüber den für die Mutter fremden Antigenmerkmalen des Feten keine erfolgreiche Abwehr zustande kommt, könnte sich dies auch auf die Transplantationsantigene des Spenders auswirken. Sind dagegen Organspender und Embryo nicht miteinander verwandt und die Nichtabstoßung des Feten ist spezifischer Natur, so kann sie sich nicht auf das Transplantat erstrecken. Dieses könnte allenfalls durch unspezifische Immunsuppression geschützt werden.

Medawar et al. (1956) paarten weibliche A - Mäuse vier - bis achtmal mit männlichen A - Tieren. Erhielten die Weibchen dann CBA - Vollhauttransplantate, stießen sie diese innerhalb des gleichen Zeitraumes ab wie männliche oder niemals schwanger gewesene weibliche Kontrolltiere. Nach 4 - 8 Schwangerschaften mit CBA - Männchen überlebten CBA - Hauttransplantate dagegen signifikant länger als bei den Kontrolltieren.
Bei umgekehrter Versuchsanordnung (A - schwangere CBA - Tiere erhielten A - Transplantate) hatten spezifische Schwangerschaften allerdings keinen Einfluß auf die Transplantatüberlebenszeit.

Breyere et al. (1960a) verglichen die Überlebenszeit allogener Tumoren bei Inzuchtmäusen mit spezifischer und unspezifischer Schwangerschaft. Weibliche BALB/cAnN - Mäuse wurden entweder mit BALB/cAnN - oder mit DBA - Tieren gepaart. Nach einer oder mehreren Schwangerschaften erhielten sie dann Transplantate eines DBA 49 - Sarkoms. Bei nur nach der ersten Schwangerschaft fraglicher, später eindeutiger Signifikanz nahmen die Tiere mit spezifischer Paarung, bei denen also Transplantat und Paarungspartner antigen-

verwandt waren, die Tumoren häufiger an. Jedoch wurde das Fremdgewebe auch von den unspezifisch schwangeren Mäusen häufiger akzeptiert als von Tieren, die nie schwanger gewesen waren.
Zusätzlich untersuchten Breyere et al. die Auswirkungen der Schwangerschaft, wenn die Empfängertiere vor der Transplantation bereits gegen die Tumorantigene sensibilisiert worden waren. Ebenfalls weibliche BALB/cAnN - Mäuse wurden wie oben gepaart. Im Anschluß an die letzte Geburt wurden ihnen je 0,05 ml DBA - Blut subkutan in zwei Portionen injiziert. Dann erhielten die Tiere 0,025 ml einer 50 %igen Suspension des DBA 49 - Sarkoms subkutan verabfolgt. Bei den Tieren, die vorher von DBA - Mäusen schwanger gewesen waren, wurde nach einer Schwangerschaft trotz Immunisierung das allogene Gewebe in 52 % der Fälle akzeptiert (Kriterium für die erfolgreiche Transplantation war, daß der Tumor nach 4 Wochen mindestens eine Größe von 7 x 7 mm erreicht oder den Tod des Versuchstieres bewirkt hatte). Von BALB/cAnN - Mäusen schwangere Tiere stießen den Tumor ausnahmslos ab.

Currie (1970) paarte eine Gruppe von weiblichen A2G - Mäusen mit Männchen des eigenen Stammes, eine andere mit CBA - Tieren. Dann wurde das immunologische Verhalten der Tiere gegenüber einem CBA - Tumor untersucht. Wurde dieser Tumor den Tieren am 9. Tag der Schwangerschaft injiziert, dann wuchs er bei den von einem CBA - Männchen schwangeren Mäusen signifikant schneller als bei der andren Gruppe, die den Tumor ebenso stark abstieß wie nichtschwangere Kontrolltiere. Auch am 19. Tag der Schwangerschaft injizierter Tumor entwickelte sich am weitesten bei den CBA - schwangeren Weibchen. Jedoch zeigten jetzt auch die A2G - schwangeren Tiere eine gegenüber den nichtschwangeren Tieren verminderte Abstoßungsreaktion.
Weiterhin untersuchte Currie die Wirkung des Serums schwangerer Mäuse auf die Abstoßung eines Tumors bei nichtschwangeren Tieren. Der CBA - Tumor wurde weiblichen A2G - Mäusen übertragen, die nie schwanger gewesen waren. Wurde den Weibchen dann Serum von CBA - schwangeren A2G - Mäusen verabreicht, dann konnte damit das Tumor-

wachstum signifikant stärker gefördert werden als mit dem Serum A2G - schwangerer Tiere.

Breyere et al. (1963) unterzogen BALB/cDe x DBA/2De - F2 - Mäuse je drei Schwangerschaften entweder mit BALB/cDe - oder mit DBA/2De - Tieren. Ein bis vier Wochen nach Ende der letzten Schwangerschaft erhielten die Tiere je ein BALB - und ein DBA - Hauttransplantat. Beim Verhalten der BALB - Transplantate ergaben sich eindrucksvolle Unterschiede, je nachdem ob das Empfängertier von BALB - Tieren schwanger war oder nicht. Hatten drei spezifische Schwangerschaften stattgefunden, dann überlebten 34 von 151 Transplantaten (22,5 %) mehr als 200 Tage; bei den restlichen betrug die mittlere Überlebenszeit 41,0 Tage.
Waren die Empfängertiere der BALB - Haut jedoch von DBA - Mäusen schwanger gewesen, dann überlebten nur zwei von 150 Transplantaten mehr als 200 Tage und betrug die mittlere Überlebenszeit der abgestoßenen Transplantate 25,0 Tage. Damit unterschied sich das immunologische Verhalten der unspezifisch schwangeren Tiere nicht von dem nichtschwangerer Kontrolltiere. Für DBA - Hauttransplantate kamen Breyere et al. hinsichtlich spezifischer und unspezifischer Schwangerschaft zum gleichen Ergebnis.

Weiterhin paarten Breyere et al. (1960b) weibliche BALB/cAnN - Mäuse mit DBA/2De - Tieren. Bei unterschiedlicher Zahl von durchgemachten Schwangerschaften erhielten die Tiere dann 15 Tage nach der letzten Geburt Vollhauttransplantate von DBA/2De - Tieren. Wurde das Angehen der Transplantate auf diesen spezifisch schwangeren Tieren mit dem Angehen auf BALB/cAnN x BALB/cAnN - schwangeren Tieren verglichen, dann kam es zu folgenden Beobachtungen: Während bei allen unspezifischen Schwangerschaften und bei nichtschwangeren Kontrolltieren kein Transplantat eine Überlebenszeit von 22 Tagen erreichte, war dies bei 38 % der spezifischen Transplantate der Fall; bei 58 % der spezifischen Transplantate kam es zu einem postoperativen Haarwachstum, während bei den nicht- und

unspezifisch schwangeren Kontrollen die Haut nur in 4 % vital blieb. Der maximal erreichbare Effekt verminderter Abstoßung stellte sich nach der dritten spezifischen Schwangerschaft ein, jedoch war die Immunsuppression auch schon vorher signifikant. Es kam zu keinem Fall von vollständiger Transplantatakzeptierung, sondern die endgültige Abstoßung wurde nur hinausgeschoben.
In einer Weiterführung des Versuchs erhielten alle Tiere ein weiteres DBA - Transplantat. 0,025 ml einer 50 %igen DBA 49 - Sarkomzellensuspension wurden ihnen in die rechte Flanke injiziert. Obwohl nun alle spezifisch und unspezifisch schwangeren sowie die nichtschwangeren Kontrolltiere ein DBA - Hauttransplantat bereits abgestoßen hatten, kam es auch jetzt noch als Zeichen einer verminderten Immunreaktion bei 77 % der spezifisch schwangeren Mäuse zu einer Tumormetastasierung. In den Gruppen der nicht- und unspezifisch schwangeren Tiere wurde das Sarkom in allen Fällen abgestoßen und bildete keine Metastasen.

Heron (1972) führte an Inzuchtratten der Stämme Wistar (Wi), Fischer (F) und Brown Norway (BN) Herztransplantationen durch. Dabei wurden die Herzen als akzessorische Organe am Hals der Tiere angebracht. Als Zeitpunkt der endgültigen Abstoßung wurde die völlige elektrische Unerregbarkeit des Organs angesehen. Die Operationen fanden durchweg im Anschluß an die erste Schwangerschaft statt.
Während Wi x Wi - schwangere Tiere allogene F - oder Wi x F - F1 - hybride Herzen zwischen dem 8. und 13. Tag abstießen, kam es bei Transplantation dieser Organe auf Wi x F - schwangere Ratten in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt der Übertragung zu einer eindrucksvollen Verlängerung der Überlebenszeit. Von 18 Tieren, die das Transplantat innerhalb der ersten beiden Monate nach der Schwangerschaft erhielten, akzeptierten es sieben für mehr als 190 Tage. Erst bei einer Übertragung nach mehr als zwei Monaten stellte sich wieder ein normales Abstoßungsverhalten ein.
Ein ähnliches Ergebnis erbrachten Herztransplantationen von Wi x BN - F1 - Ratten auf Wi x BN - schwangere Tiere.

Breyere et al. (1973) gingen der Frage nach, ob spezifische Schwangerschaft auch auf eine schon vor ihrem Beginn bestehende Immunreaktion einen Einfluß hat. Weiblichen BALB/cDeBre - Mäusen wurden zunächst 0,05 ml DBA/2eBDeBre - Blut subkutan in die Thoraxwand und 10 Tage später ebenfalls subkutan 0,025 ml einer 50 %igen DBA 49 - Sarkomzellensuspension injiziert. Nachdem die Tiere so gegen DBA - Gewebe immunisiert worden waren, machten sie 1 - 6 Schwangerschaften mit DBA/2eBDeBre - Mäusen durch. Hatten sie diese Schwangerschaften hinter sich, dann erhielten sie drei Wochen später erneut den DBA 49 - Tumor subkutan verabreicht. Es zeigte sich, daß die sekundäre Immunantwort gegenüber dem Tumor mit zunehmender Zahl der Schwangerschaften abnahm. Während nichtschwangere Tiere den erneut übertragenen Tumor in nur 12 % akzeptierten und es zu einem progressiven Tumorwachstum kam, war dies nach einer spezifischen Schwangerschaft in 24 %, nach zweien in 48 %, ab der vierten in 67 - 78 % der Fall.

Peer et al. (1958) übertrugen in 20 Fällen Vollhauttransplantate von Säuglingen auf deren Mütter und umgekehrt. Eine Inkompatibilität im ABO - System war jeweils ausgeschlossen worden. 11 der Säuglinge erhielten vor der Transplantation eine intramuskuläre Injektion mütterlichen Blutes. In zwei Fällen überlebte in der Gruppe mit den so vorbehandelten Kindern die allogene Haut sowohl bei der Mutter als auch beim Säugling. In je einem Fall wurde die Haut entweder von der Mutter oder vom Kind nicht abgestoßen. In der Gruppe mit unvorbehandelten Säuglingen war ein Mutter - Kind - Paar, dessen Transplantate vital blieben. Darüber hinaus tolerierten drei Mütter die Haut ihrer Kinder.
Insgesamt kam es aber in diesen Gruppen nur in einem Fall zum unbegrenzten, von einer Abstoßungsreaktion völlig unbeeinflussten Überleben des Transplantates. In den anderen Fällen traten modifizierte Immunreaktionen auf (Kontraktion der transplantierten Haut, ekzematöse Veränderungen, Abnahme der Dicke, Farbveränderungen). Diese waren entweder voll reversibel oder gingen in eine allmählich fortschreitende komplette Abstoßung über.

Als Kontrollen dienten 12 Vater - Säugling - Paare, bei denen die längste Überlebenszeit eines Vollhauttransplantates 20 Tage betrug.

Das texanische Gürteltier bringt bei einer Schwangerschaft eineiige Vierlinge zur Welt. Die Tatsache veranlaßte Anderson et al. (1964), durch Hysterotomie einzelne Feten aus dem Uterus zu entfernen und ihre Haut orthotop auf die Mutter zu transplantieren. Es bestand also antigenetische Identität zwischen Embryo und Transplantat.
Wenn fetale Vollhaut auf unverwandte schwangere oder nichtschwangere Tiere übertragen worden war, unterlag sie nach 11 - 13 Tagen einer normalen Abstoßungsreaktion (8 Fälle). Wurde die Haut bei weiterbestehender Schwangerschaft auf die Mutter transplantiert (2 Fälle), dann wies sie nach 2 Wochen zunächst eine mocifizierte Abstoßungsreaktion auf. Diese ging aber vollständig zurück, bis beim Tod der Tiere nach 32 bzw. 35 Tagen die Fremdhautbezirke makroskopisch und mikroskopisch das Bild von Autotransplantaten boten.
Vollhaut eines eine Woche alten Tieres wurde der Mutter übertragen und überlebte dort, nachdem in der 2. Woche eine kurzzeitige, reversible Abstoßungsreaktion aufgetreten war, den Beobachtungszeitraum von 329 Tagen. Gleichzeitig war dem Muttertier eine Suspension aus Organzellen des eigenen Embryos in die Bauchwand injiziert worden. Bei der Sektion fanden sich dort Knochen-, Knorpel-, Haut-, Speiseröhren-, Magen- und andere Gewebe.

Bei Ratten und Hunden studierte Anderson (1970) das immunologische Verhältnis zwischen Muttertier und Embryo bzw. Jungtier anhand der Immunreaktion auf gegenseitige Transplantationen. In 6 Fällen übertrug er Haut von Rattenembryonen orthotop auf die jeweilige Mutter. Das Fremdgewebe blieb 27 bis 263 Tage - mit einem Mittelwert von 1o5 Tagen - vital. Wurde Haut 0,5 bis 4 Tage alter Feten verwendet (9 Fälle), dann ergaben sich Überlebenszeiten von 289 - 588 Tagen (Mittel 345 Tage). Haut 28 - 40 Tage alter

Ratten wurde in 4 Fällen nach der normalen Frist von 14 Tagen abgestoßen, in weiteren 4 Fällen erst nach 289 - 756 Tagen. Wenn die Haut 60 - 270 Tage nach der Geburt transplantiert wurde, war die Überlebenszeit in allen Fällen normal.
Bei umgekehrter Transplantationsrichtung stießen o,5 bis 4 Tage alte Tiere in 2 Fällen mütterliche Haut normal ab, in 2 weiteren tolerierten sie sie 31 bzw. 59 Tage. 7 - 24 Tage alte Tiere reagierten in 21 Fällen normal, in 26 weiteren war die Überlebenszeit auf bis zu 279 Tage verlängert. Nach dem 28. Lebenstag war das immunologische Verhalten aller Versuchstiere normal.

In den Versuchen an Hunden ließ sich in keinem Fall von Hautübertragung auf die Mutter, sei es von Feten, Neugeborenen oder 21 Tage alten Tieren, eine Immuntoleranz aufzeigen. Alle Transplantate wurden nach normaler Frist abgestoßen.
Im Gegensatz dazu tolerierten 7 von 8 neugeborenen Hunden Haut ihres jeweiligen Muttertieres 35 - 469 Tage (Mittel 275 Tage). Waren die Versuchstiere drei Wochen alt, dann kam diese Toleranz nicht mehr zustande.

Einen weiteren Fall spezifischer Minderung der Immunreaktion gegenüber väterlichen Histokompatibilitätsantigenen beobachteten Robinson et al. (1963). Ihre Patientinnen waren allerdings nicht schwanger, sondern litten an einem Chorionepitheliom, einem Tumor fetalen Ursprungs. Bei zwei Frauen transplantierten Robinson et al. Vollhaut sowohl eines unverwandten freiwilligen Spenders als auch des betreffenden Ehemannes. Während in beiden Fällen das Gewebe des fremden Spenders innerhalb von 14 Tagen abgestoßen wurde, überlebten die Transplantate der Ehemänner den Beobachtungszeitraum von drei Monaten und zeigten auch histologisch keine Anzeichen für eine Abstoßungsreaktion.

Weiterhin wird in der Literatur über eine Reihe von Fällen berichtet, wo Frauen, denen wegen einer terminalen Nierenerkrankung eine allogene Niere implantiert worden war, nach dem Wiedereinsetzen einer regelrechten Ovarialfunktion schwanger wurden. Vier Gesichtspunkte müssen bei der Beurteilung des Einflußes der Schwangerschaft auf die Abstoßung des Nierentransplantates berücksichtigt werden. Zum einen handelt es sich meistens um eine unspezifische Schwangerschaft. Zum anderen tritt die Schwangerschaft erst nach der Transplantation ein und zum dritten wird die Immunreaktion durch immunsuppressive Therapie modifiziert. Darüber hinaus handelt es sich jeweils um Einzelbeobachtungen, denen deshalb eine statistische Aussagekraft fehlt.

Caplan et al. (1970) übertrugen einer 22 - jährigen II - gravida II - para eine Niere eines verstorbenen 25 - jährigen Spenders. Daten zur Histokompatibilität wurden von den Autoren nicht angegeben. Postoperativ erhielt die Patientin 6 - Mercaptopurin intramuskulär, bis eine orale Therapie mit Azathioprin begonnen werden konnte. Zusätzlich wurde das transplantierte Organ bestrahlt. Gleichzeitig erhielt die Patientin intravenös Actinomycin C und oral 30 mg Prednison.
Es kam zunächst zu einer mäßigen Nierenfunktion mit einem Kreatininwert von ca. 4 mg% und einem Harnstoff - N von 40 mg%. Ein leichter Anstieg der Nierenwerte nach 2 Wochen ließ sich durch die Erhöhung der Prednison - Dosierung auffangen. Anschließend stellten sich über mehrere Monate Nierenwerte von normaler Höhe ein. Drei Monate nach der Transplantation wurde die Patientin schwanger. Etwa fünf Monate lang blieb die Nierenfunktion danach gut. Während der letzten Schwangerschaftsmonate stiegen Kreatinin und Harnstoff - N wieder an. Zu dieser Zeit erhielt die Patientin lediglich noch Azathioprin und Prednison. Die Prednison - Dosierung wurde jetzt erhöht, zusätzlich wurde die Niere erneut bestrahlt. Inzwischen hatte die Patientin aseptische Knochennekrosen im rechten Knie und in beiden Femurköpfen entwickelt. Einen Monat vor dem Termin zeigten Röntgenaufnahmen eine große Kaverne im rechten Lungenoberlappen, wobei in der Sputumkultur Aspergillus

fumigatus und Candida albicans wuchsen.
Über den ganzen Schwangerschaftsverlauf waren die Werte der Östrogenausscheidung im Urin wesentlich gegenüber der Norm erniedrigt. Am Ende der 35. Woche erfolgte die spontane Entbindung von einem 1955 g schweren Mädchen. Auch nachher blieb die Nierenfunktion trotz leichter Besserung suboptimal. Etwa ein Jahr nach der Entbindung verstarb die Patientin an der auch nach Lobektomie fortschreitenden Pilzpneumonie.
Die Autoren diskutieren, ob möglicherweise Nierenspender und Kindesvater gemeinsame Antigene besaßen. Sie halten es für möglich, daß Isoantikörper, die sich gegen väterliches Antigen richteten, auch für die am Ende der Schwangerschaft erfolgende Verstärkung der Nierenabstoßung verantwortlich sein könnten. Die Antigene des Vaters wurden jedoch nicht ausgetestet. Lymphozytotoxische Antikörper gegen väterliches Antigen waren im Serum nicht nachweisbar.

Kaufmann et al. (1967) berichten von einer 35 - jährigen Patientin, der eine Niere ihres eigenen Bruders transplantiert wurde. Bei täglicher Gabe von 150 mg Azathioprin und 30 mg Prednison stellte sich eine ausgezeichnete Transplantatfunktion ein. Der Kreatininwert im Serum betrug 0,7 mg%; die PAH - Clearance lag bei 688 ml/min, die Kreatinin - Clearance bei 71,3 ml/min.
Zwei Monate nach der Transplantation kam es wieder zur Regelblutung. Wiederum drei Monate später trat eine Schwangerschaft ein. Während des gesamten Schwangerschaftsverlaufes blieb die Nierenfunktion auf gleichbleibend gutem Niveau. Es war sogar möglich, die immunsuppressive Therapie zu reduzieren; die Patientin erhielt 75 mg Azathioprin und 15 mg Prednison pro Tag.
Wegen dieser auch bei erniedrigter Immunsuppressiva - Dosierung sehr guten Transplantatfunktion halten es die Autoren für möglich, daß eine Art "Enhancement" (s. später) aufgetreten sein könnte.

Penn et al. (1971) geben eine Übersicht über die Nierenfunktion bei acht nierentransplantierten Frauen, die insgesamt 10 Schwan-

gerschaften durchmachten. Nur eine der Patientinnen hatte die Niere eines unverwandten Spenders erhalten. Die übrigen Organe stammten von Eltern oder Geschwistern. Zur Immunsuppression erhielten alle Patientinnen eine im Laufe der Schwangerschaft gleichbleibende Dosierung von Azathioprin und Prednison.
Bei fünf Frauen mit insgesamt sieben Schwangerschaften traten im gesamtem Verlauf keine signifikanten Veränderungen des Harnstoff - N, des Kreatinin, der Eiweißausscheidung im Urin oder des Blutdruckes auf. Auch nach der Entbindung blieb die Nierenfunktion auf dem gleichen Niveau.
Bei den übrigen Frauen kam es bei unauffälligem Verhalten des Harnstoff - N und des Kreatinin - Spiegels zur Entwicklung eines behandlungsbedürftigen Hypertonus. Bei zwei von ihnen nahm außerdem die Eiweißausscheidung im Urin stark zu. In zwei Fällen blieb der Hypertonus auch nach der Entbindung bestehen, während die Eiweißausscheidung in beiden Fällen wieder zurück ging.

Merkatz et al. (1971) beschrieben den Schwangerschaftsverlauf bei zwei nierentransplantierten Frauen, die insgesamt drei Schwangerschaften durchmachten. Eine 28 - jährige Patientin erhielt die Niere ihrer dizygoten Zwillingsschwester, wobei sich in der Folge unter 100 mg Azathioprin und 5 mg Prednisolon pro Tag sehr gute Nierenwerte (Kreatinin 1 mg%; kreatinin - Clearance 130 ml/min) einstellten. Es bestand jedoch eine dauernde Proteinurie von 5 - 10 g/24 h. Im postoperativen Verlauf traten eine Hepatitis A sowie eine Ureterenstriktur auf, wodurch eine Nachoperation erforderlich wurde.
In den beiden ersten Trimestern der nach 4 Monaten eingetretenen Schwangerschaft blieben alle Werte auf dem vorherigen Niveau. Der Blutdruck war normal. In der 37. Woche kam es zu einem deutlichen Abfall der Kreatinin - Clearance auf 75 ml/min sowie zu einer Verminderung der täglichen Proteinausscheidung auf 2 - 3 g. 8 Wochen nach der Entbindung, die spontan erfolgte, war die Kreatinin - Clearance normalisiert.
Ein halbes Jahr später wurde die Patientin erneut schwanger, wobei

sich die Nierenwerte jetzt während der ganzen Gravidität nicht veränderten.

Die zweite Patientin erhielt eine Niere ihrer Mutter, die mit Serumwerten von 1,2 mg% Kreatinin und 60 - 80 ml/min Kreatinin - Clearance zufriedenstellend funktionierte. In der Schwangerschaft, die zwei Jahre nach der Operation eintrat, war der Verlauf unter 25 mg Azathioprin und 15 mg Prednisolon pro Tag in den beiden ersten Trimestern normal. Im dritten Trimester ergab sich bei einem Blutdruckanstieg auf 140/110 mm Hg eine präeklamptische Situation. Kreatinin stieg auf 1,76 mg%, die Kreatinin - Clearance fiel auf 41 ml/min. Da die Niere aufgrund ihrer Lage im Becken außerdem ein Geburtshindernis darstellte, wurde eine Sectio durchgeführt. Im Anschluß an die Entbindung kam es zur Klebsiella - und E. coli - Endometritis, die antibiotisch beherrscht wurde. 7 Tage post partum verbesserte sich die Nierenleistung schlagartig und erreichte mit 87 ml/min Kreatinin - Clearance und 1,0 mg% Kreatinin wieder die Ausgangswerte.
Bei beiden Patientinnen führten die Autoren Histokompatibilitätsbestimmungen durch. In keinem Fall besaßen Nierenspender und Embryo gemeinsame Antigene, die gleichzeitig der Mutter fehlten. Merkatz et al. diskutieren deshalb, ob die Einschränkung der Nierenfunktion nicht auch durch Faktoren wie ureteralen Reflux, mechanische Einklemmung der in der Fossa iliaca gelegenen Transplantatniere oder durch die Toxikose bedingt sein könnten.

Merrill et al. (1972) beobachteten in fünf Fällen die Funktion von Nierentransplantaten während der Schwangerschaft.
Eine 23 - jährige Frau hatte eine Niere ihrer Mutter erhalten. Bei einem Harnstoff - N von 20 mg% und einem Kreatininwert von 1,2 mg% stellte sich eine gute Nierenleistung ein. Der Blutdruck war auf 150/100 mm Hg erhöht. Medikamentös wurde die Patientin mit 125 mg Azathioprin, 10 mg Prednison und 50 mg Hydrochlorothiazid behandelt. In der 30. Schwangerschaftswoche trat eine Albuminurie auf. Wegen erneut ansteigenden Blutdruckes mußte die Dosierung des Hy-

drochlorothiazids auf 100 mg pro Tag erhöht werden. Nach der spontanen Entbindung in der 36. Woche normalisierten sich Blutdruck und Eiweißausscheidung, so saß die Therapie allein mit Azathioprin und Prednison fortgesetzt werden konnte.

Bei einer zweiten, 19 - jährigen Pâtientin stellte sich nach der Transplantation einer Niere ihrer Mutter eine gute Nierenfunktion mit einem Harnstoff - N - Wert von 15 mg% und einem Kreatininwert von 1,5 mg% ein. Der vorher bestehende Hypertonus von 150/110 mm Hg sank auf 130/100 mm Hg. Die Patientin wurde auf 150 mg Azathioprin und 10 mg Prednison pro Tag eingestellt. Bis zum Ende der Schwangerschaft stiegen Harnstoff - N auf 29 mg% und Kreatinin auf 2,0 mg%, wobei sich der Blutdruck allerdings mit 120/80 mm Hg normalisierte. Diese Werte blieben auch nach der Entbindung bestehen, bis es dann 9 Monate später zu einer raschen Verschlechterung kam. Harnstoff - N stieg auf 91 mg%, Kreatinin auf 5,9 mg%. Es wurde eine erneute Nierenübertragung erforderlich.

Eine 26 - jährige Frau wurde zwei Jahre nach der Transplantation einer Niere ihres Bruders schwanger. Mit einem Harnstoff - N von 19 mg% und einem Kreatinin von 0,8 mg% funktionierte die Niere normal. Die Patientin war auf 100 mg Azathioprin und 10 mg Prednison eingestellt. Nach einem in der 10. Schwangerschaftswoche erfolgten Abort traten auch in der Folgezeit leine Veränderungen der Nierenwerte auf.

Bei einer 40 - jährigen 10 - gravida 9 - para funktionierte die Niere, die ihr von einem unverwandten Verstorbenen übertragen worden war, normal. Ihr vor der Transplantation bestehender Hypertonus von 240/140 mm Hg besserte sich auf 140/100 mm Hg. Azathioprin war mit täglich 200 mg und Prednison mit 15 mg dosiert. Als Komplikationen dieser Therapie traten eine Lungentuberkulose und ein Steroid - Diabetes auf, die mit 300 mg INH und 70 Einheiten NPH - Insulin pro Tag behandelt wurden.
Die Schwangerschaft wurde erst drei Wochen vor dem errechneten Geburtstermin diagnostiziert. Zu dieser Zeit war der Blutdruck wie-

der auf 240/140 mm Hg angestiegen, während die Nierenwerte normal waren. Bei der Entbindung in der 38. Woche kam es zu einer spontanen Uterusruptur, die eine sofortige Hysterektomie notwendig machte. In der postoperativen Phase trat dann eine akute Abstoßungsreaktion auf, die erhöhte Dosen der Immunsuppressiva erforderte. Trotzdem verschlechterte sich die Nierenfunktion im Laufe des folgenden Jahres kontinuierlich bis zum Exitus der Patientin.

Eine 28 Jahre alte Patientin, die eine Niere eines unverwandten Spenders erhalten hatte, wies unter der Therapie mit 125 mg Azathioprin und 15 mg Prednison pro Tag normale Nierenwerte und einen normalen Blutdruck auf. Während der gesamten Schwangerschaft bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus blieben alle Parameter normal.

Am ausführlichsten dokumentiert ist der Verlauf der Nierenfunktion in der Schwangerschaft bei Horbach et al. (1973). Eine 28 - jährige Frau erhielt die Niere eines unverwandten Spenders. Nach 7 Tagen trat eine akute Abstoßungsreaktion auf, die durch eine Erhöhung der Prednison - Dosierung beherrscht werden konnte. Wegen zunehmender Hypertonie wurde kurz darauf operativ eine Nierenarterienstenose beseitigt. Die Patientin führte zunächst eine hormonale Antikonzeption durch.
Bevor sie schwanger wurde, wurden die Histokompatibilitätsantigene des Nierenspenders mit denen des Ehemannes verglichen. Da diese keine gemeinsamen HL - Antigene besaßen, die gleichzeitig der Patientin fehlten, ergab sich keine Möglichkeit, daß Antigene des Kindes Anlaß für eine Verstärkung der Immunreaktion gegen das Transplantat werden konnten.
In der zweiten Schwangerschaftswoche entwickelte sich bei der Patientin aus einer Sinusitis eine Bronchopneumonie und später eine Sepsis. Mit Antibiotika wurde eine rasche Heilung erzielt. Im weiteren Schwangerschaftsverlauf nahm dann bei gleichbleibender Kreatinin - Clearance von 60 - 80 ml/min und bei normalem Blutdruck die Eiweißausscheidung im Urin kontinuierlich zu. Als die täglich

ausgeschiedene Eiweißmenge dann in der 34. Woche rasch von 8 g auf 12 g stieg, wurde wegen des Verdachts auf eine akute Abstoßungsreaktion eine sectio caesarea durchgeführt. Auch nach der Entbindung blieb die Eiweißausscheidung in den folgenden Wochen bei 6 - 8 g pro Tag. Die Kreatinin - Clearance sank auf 40 ml/min. Der Blutdruck stieg auf 160/105 mm Hg an.
In der Diskussion dieses Falles wird die Schwierigkeit der Bewertung eines Einzelfalles deutlich. Einerseits halten die Autoren die Verstärkung der Immunreaktion durch die Schwangerschaft für möglich. Andererseits ist es aber auch vorstellbar, daß die Abstoßung noch wesentlich heftiger verlaufen wäre, wenn nicht die Schwangerschaft vorgelegen hätte.

Moore et al. (1969) verfolgten die Transplantatfunktion bei drei Frauen, denen allogene Nieren übertragen worden waren. Eine erste Patientin wies während einer nach drei Monaten mit einem Abort endenden Schwangerschaft keine Veränderung der Nierenwerte auf. Bei der zweiten Patientin war es im Verlauf der ersten beiden Jahre nach der Transplantation zu einer langsamen Verschlechterung der Nierenfunktion gekommen. Harnstoff - N war von 20 mg% auf 28 mg%, Kreatinin von 1,2 mg% auf 2,1 mg% angestiegen. In den ersten beiden Trimestern der dann beginnenden Schwangerschaft trat keine wesentliche Veränderung ein. Im dritten Trimester erfolgte ein rascher Anstieg von Harnstoff - N auf 90 mg% und von Kreatinin auf 5,6 mg%. Nach der Entbindung besserte sich der Harnstoffwert nur leicht auf 61 mg%. Kreatinin blieb bei 5,9 mg%.
Auch bei einer dritten Patientin, die nach der Transplantation und zu Beginn der Schwangerschaft ganz normale Nierenwerte aufwies, war die Nierenfunktion im dritten Trimester mit einem Harnstoff - N von 32 mg% und einem Kreatinin von 1,8 mg% leicht eingeschränkt. Nach der Entbindung normalisierten sich die Werte.

Einer Zusammenfassung von Arbeiten über Schwangerschaftsverläufe nach Nierentransplantation fügten Nolan et al. (1974) zwei eigene Fälle hinzu. Der ersten Patientin war die Niere eines unverwandten Spenders übertragen worden. Es stellte sich eine ausgezeichnete Nierenfunktion ein (Harnstoff - N 10 mg%; Kreatinin 1,0 mg%). Als Dauermedikation wurden 75 mg Azathioprin, 20 mg Prednison, 80 mg Lasix und 1000 mg Ampicillin pro Tag gegeben.
Unter der Schwangerschaft veränderten sich die Nierenfunktionswerte kaum. Der Blutdruck war jedoch mit 140/90 mm Hg deutlich höher als in der unmittelbar postoperativen Zeit (115/70 mm Hg). Auch kam es zu einer Proteinurie von 5 - 6 g pro Tag. Nach der Entbindung, die wegen eines Nabelschnurvorfalls als Sectio erfolgte, sistierte die Proteinausscheidung im Urin. Der Blutdruck blieb mit 122/100 mm Hg leicht erhöht.
Auch die zweite Patientin erhielt die Niere eines unverwandten Spenders, wobei jedoch als Folge einer Thrombose der das Transplantat versorgenden A. iliaca interna nach 14 Tagen das Organ wieder entfernt werden mußte und durch die Niere eines zweiten, ebenfalls unverwandten Spenders ersetzt wurde. Unter 7,5 mg Prednison und 75 mg Azathioprin pro Tag war die Nierenfunktion gut. Mehr als zwei Jahre nach der Operation kam es bei der Patientin zur Konzeption. Im gesamten Schwangerschaftsverlauf und auch nach der Entbindung traten keine Veränderungen der Nierenwerte oder des Blutdruckes auf.

Sciarra et al. (1975) geben einen Überblick über den Verlauf von 17 Schwangerschaften bei 12 nierentransplantierten Patientinnen. Alle Frauen erhielten 2,5 mg / kg KG Azathioprin und - je nachdem ob das transplantierte Organ von einem verwandten oder unverwandten Spender stammte - 0,5 oder 1,0 mg / kg KG Prednison.
5 Patientinnen entwickelten bei insgesamt 7 Schwangerschaften Gestosen, die inzwei Fällen Anlaß zur frühzeitigen operativen Entbindung waren. Während der übrigen fünf Graviditäten kam es zu einem leichteren Blutdruckanstieg, der medikamentös eingestellt werden konnte.

Tabelle 1 Funktion allogener Nierentransplantate bei Schwangeren

Autor	Pat.-Zahl	Spender	Nierenfunktion in der Schwangerschaft	Nierenfunktion nach der Schwangerschaft	Bemerkungen
Caplan	1	nv +	Kreatinin- und Harnstoff-N-Anstieg ab 5. Monat	Besserung, aber keine Normalisierung	Pilzpneumonie Knochennekrosen
Kaufmann	1	v +	gleichbleibend	-	Reduktion der Immunsuppressiva - Dosierung
Merrill	1	v	Proteinurie und Hypertonie ab 5. Monat	Normalisierung	
	1	v	leichter Kreatinin- und Harnstoff-N-Anstieg	keine Normalisierung	
	1	v	gleichbleibend	-	Abort i.d. 10. Woche
	1	nv	Hypertonus	akute Abstoßung nach Entbindung	Lungentuberkulose Diabetes mell. Uterusruptur
	1	nv	gleichbleibend	gleichbleibend	
Horbach	1	nv	Proteinurie	Proteinurie; Abfall der Kreatinin-Clearance; RR-Anstieg	
Nolan	1	nv	Proteinurie RR-Anstieg	fortbestehende Hypertonie	
	1	nv	gleichbleibend	gleichbleibend	

Moore	1	?	gleichbleibend	-	Abort im dritten Monat
	1	?	Kreatinin- und Harnstoff-N-Anstieg im 3. Trimester	Besserung, aber keine Normalisierung	
	1	?	Kreatinin- und Harnstoff-N-Anstieg im 3. Trimester	Normalisierung	
Merkatz	1/1*	v	Kreatinin- und Harnstoff-N-Anstieg im 3. Trimester	Normalisierung	
	1/2		gleichbleibend	gleichbleibend	
	2	v	Kreatinin- und Harnstoff-N-Anstieg und Hypertonus im 3. Trimester	Normalisierung	
Sciarra	5	?	Proteinurie, Hypertonie	-	
	1/1*	nv	RR-Anstieg	Normalisierung	
	1/2		gleichbleibend	gleichbleibend	
	1/3		Kreatinin- und Harnstoff-N-Anstieg, Proteinurie, RR-Anstieg	fortschreitende Verschlechterung	
	2	v	Kreatinin- und Harnstoff-N-Anstieg, Hypertonie	-	
	3	v	gleichbleibend		

+ v = verwandt; nv = nicht verwandt

* mehrere Schwangerschaften einer einzigen Patientin

Eine Verschlechterung der Nierenfunktion im Laufe oder in der Folge der Schwangerschaft zeigte sich bei drei Patientinnen. Die erste hatte die Niere von einem unverwandten Spender erhalten. Bereits drei Monate später wurde sie schwanger und entwickelte einen präeklamptischen Zustand mit einem Blutdruck von 148/100 mm Hg. In der 37. Woche wurde sie nach frühzeitigem Blasensprung von einem Mädchen entbunden. Ihre zweite Schwangerschaft, die im 14. postoperativen Monat eintrat, verlief komplikationslos und endete mit der spontanen Entbindung von Zwillingen. Im Laufe ihrer dritten Schwangerschaft nahm das Gewicht der Patientin bei auftretender Hypertonie, Proteinurie und unter kontinuierlichem Anstieg von Harnstoff - N sowie Kreatinin um 13 Kilogramm zu. Auch nach der spontanen Entbindung in der 38. Woche schritt die Verschlechterung der Nierenfunktion fort und resultierte nach einem weiteren halben Jahr im Exitus der Patientin.

Bei der zweiten Patientin kam es sechs Monate nach der Transplantation der Niere eines Verwandten zur Konzeption. Die Schwangerschaft war durch Präeklampsie und einen Anstieg des Harnstoff - N auf Werte über 28 mg% sowie des Kreatinin auf mehr als 2,0 mg% kompliziert. In der 34. Woche wurde wegen erfolgloser medikamentöser Einstellungsversuche eine Sectio durchgeführt.

Die Einschränkung der Nierenfunktion bei der dritten Patientin begann erst unmittelbar nach der Entbindung. War die Schwangerschaft nur durch eine schwere Gestose beeinträchtigt gewesen, so kam es post partum auch zum allmählichen Anstieg der Nierenfunktionswerte, bis nach 7 Monaten als Folge akuter Abstoßung ein Nierenversagen auftrat.

Golby (1970) erwähnt in seiner Arbeit zwei persönliche Mitteilungen. Walsh soll bei einer schwangeren nierentransplantierten Frau in der Lage gewesen sein, ohne nachhaltige Folgen für das Transplantat die immunsuppressive Therapie bis zwei Wochen vor der Entbindung vollständig auszusetzen.

Weiterhin berichtet Golby, daß Michielsen und Alexandre eine nierentransplantierte Patientin behandelten, die zunächst mit dem transplantierten Organ ihres Vaters sehr gute Nierenwerte aufwies. Im Anschluß an eine Schwangerschaft soll dann eine heftige Abstoßungsreaktion aufgetreten sein. Der Vater des Kindes und der Vater der Patientin besaßen ein gemeinsames HL - Antigen, das der Patientin fehlte. Durch dieses Antigen könnte es nach Ansicht der zitierten Ärzte zu einer Verstärkung der Immunreaktion gegenüber der Niere gekommen sein.

Andresen et al. (1962) untersuchten die Überlebenszeit von Vollhauttransplantaten auf freiwilligen hochschwangeren Empfängerinnen. Mit einer durchschnittlichen Dauer von 18 Tagen bis zur endgültigen Abstoßung gegenüber 10 Tagen bei nichtschwangeren Kontrollpersonen schien hier die Abwehr der fremden Antigene deutlich vermindert. Offenbar handelte es sich jedoch in dem Versuch nur um sehr wenige Fälle. Eine genaue Zahl geht aus dem Bericht nicht hervor.

Heslop et al. (1953) paarten jeweils zwei Kaninchen verschiedener Rassen miteinander, um das immunologische Verhalten der schwangeren Weibchen zu untersuchen. Hauttransplantate von einem dritten Tier wurden zu verschiedenen Zeiten der Schwangerschaft auf den am Bauch freigelegten Panniculus carnosus der Weibchen übertragen. Bei normalen Kontrolltieren überlebte allogene Haut 7 - 9 Tage. Bestand die Schwangerschaft zur Zeit der Transplantation 11 - 19 Tage oder standen die Tiere kurz vor der Geburt, dann war die Überlebenszeit nicht verlängert. Wurde die Haut bei 22 - 24 Tage alter Schwangerschaft übertragen, trat eine deutlich verzögerte Abstoßung auf. Diese endete allerdings nach etwa 15 Tagen ebenfalls mit der Nekrose des Fremdgewebes.

Lie et al. (1974) berichten über einen Versuch, in dem sie Beagle-Hunden orthotope Lebertransplantate von Geschwistertieren übertrugen. Eine der Hündinnen wurde am dritten Tag nach der Transplantation gedeckt. Ab dem 20. postoperativen Tag begannen die Transaminasen, ab dem 27. Tag auch die alkalische Phosphatase leicht zu steigen. Um den 67. postoperativen Tag erreichten die Leberwerte ein Maximum, wobei jetzt auch eine leichte Bilirubinerhöhung und eine Hypoproteinämie auftraten. Ab dem 160- postoperativen Tag waren alle vorher pathologisch veränderten Laborwerte normalisiert. Heute überlebt das Tier bereits mehr als drei Jahre ohne jede immunsuppressive Therapie (Lie; pers. Mitteilung).
Bei einer zweiten Hündin wurde die Leber am 36. Tag einer bestehenden Schwangerschaft transplantiert. 25 Tage später wurden drei Welpen geboren. Schon ab dem 14. postoperativen Tag war es zu einem stetigen Anstieg von Transaminasen, alkalischer Phosphatase und Gamma - GT gekommen. Ab dem Zeitpunkt der Geburt trat auch eine Hyperbilirubinämie auf, bis das Tier am 51. postoperativen Tag der Abstoßungsreaktion erlag.
Bei einem dritten Tier wurde die Leber am 10. Tag der Schwangerschaft transplantiert. Schon am 5. postoperativen Tag begann eine heftige Abstoßungsreaktion, die am 7. postoperativen Tag zum Tod des Tieres führte. Bei sieben Kontrolltieren, die nicht schwanger waren und ein orthotopes Lebertransplantat eines Geschwistertieres erhielten, trat der Tod infolge Abstoßungsreaktion nach 7 - 13 Tagen ein.
Lie et al. nahmen an, daß es während der Schwangerschaft - möglicherweise durch einen von der Plazenta abgegebenen humoralen Faktor - zu einer Immunsuppression kommt. Für das weitere Überleben des Transplantates nach Ende der Schwangerschaft machen sie eine Adaptation des fremden Organs verantwortlich.

10. Diskussion

Der Fet entsteht durch die Vereinigung von Sperma und Eizelle und wird in seinem Phänotyp sowohl durch mütterliche als auch durch väterliche Anlagen determiniert. Er enthält also Histokompatibilitätsantigene, die sich von denen der Mutter unterscheiden. Die Ursache, warum er nicht wie andere Allotransplantate abgestoßen wird, soll in den folgenden Hypothesen diskutiert werden.

I. Hypothese: Der Fet ist antigenetisch unreif.

Die Vorstellung, die Oberfläche embryonaler Zellen sei noch nicht von Histokompatibilitätsantigenen besetzt, ist durch zahlreiche Versuche widerlegt. Mit serologischen Techniken ließ sich eine Bindung spezifischer Antikörper an solche Zellen bei Inzuchtmäusen, aber auch beim Menschen nachweisen (Möller 1963b; Schlesinger 1964; Olds 1968; Seigler et al. 1970). Die Beobachtung, daß Neugeborenenzellen weniger Antikörper zu absorbieren vermögen als Zellen älterer Tiere, läßt es jedoch denkbar erscheinen, daß Embryonalzellen nur eine relativ geringe Antigendichte aufweisen (Basch et al. 1963; Möller 1963a).
Indirekt zeigt sich die kindliche Antigenität im Auftreten mütterlicher Leukozyten - Isoantikörper (Payne et al. 1958; van Rood et al. 1959; Goodlin et al. 1964; Overweg et al. 1969; Bertrams et al. 1970; Klink et al. 1971; Kessler 1971; Nymand 1974; Burke et al. 1974). Bei Nichtschwangeren wurden diese Antikörper von Payne et al. und van Rood et al. nicht gefunden oder lagen, wie Goodlin et al. in Tierversuchen ermittelten, sehr selten und in wesentlich geringerer Konzentration vor. Es treten nicht nur humorale, sondern auch zelluläre Immunreaktionen auf, wie Maroni et al. (1973) und Youtananukorn et al. (1974) bei schwangeren Mäusen bzw. beim Menschen nachwiesen.

II. Hypothese: Der Uterus ist ein immunologisch privilegierter Ort.

Es ist bekannt, daß Homotransplantate, wenn sie an bestimmte Körperstellen (Gehirn, Vorderkammer des Auges, Backentasche des syrischen Hamsters) verpflanzt werden, dort nicht zur Auslösung einer Immunreaktion führen (Billingham 1964). Als Grund wird angenommen, daß diese Gebiete nicht lymphatisch drainiert werden und deshalb kein antigenetisch fremdes Material in die Reaktionszentren der Immunabwehr gelangt. Die Vermutung, auch der Uterus sei solch ein immunologisch bevorzugter Ort und mache dadurch das Überleben des Feten im mütterlichen Organismus möglich, ist jedoch vor dem Hintergrund der Tatsache wenig wahrscheinlich, daß Schwangerschaften auch ektopisch auftreten. Ovarielle, tubale und abdominelle Einnistung des Feten sind ein häufiges geburtshilfliches Ereignis (Schmidt - Mathiesen, 1975). In aller Regel enden solche Schwangerschaften frühzeitig mit einem Abort, als dessen Ursache ungünstige topische Verhältnisse angesehen werden. Daß er nicht auf eine immunologische Zerstörung des Feten zurückzuführen ist, ergibt sich daraus, daß in einer Reihe von dokumentierten Fällen aus Extrauteringravidität gesunde Kinder hervorgegangen sind. Bright et al. geben eine Übersicht über 12 Fälle aus der Literatur und berichten über eine eigene Patientin.
Es ist außerdem versucht worden, die Funktion des Uterus in der Immunabwehr durch Transplantate ins Uteruslumen zu klären. Beer et al. (1971) übertrugen Hautgewebe von Ratten in den Uterus allogener Tiere. Normalerweise wurde das Fremdgewebe innerhalb des gleichen Zeitraumes abgestoßen wie orthotop verpflanzte Haut. Da aber schon Blastozysten auf ihrer Oberfläche Antigene tragen (Kirby et al.; Olds), müßte deren Implantation im Uterus entsprechend den Ergebnissen von Beer et al. gefährdet sein. Es gibt jedoch Hinweise auf einen Mechanismus, der hier einen Schutz vor der Abstoßung zu gewähren scheint. Ebenfalls Beer et al. gelang es, allogenes Gewebe im Uterus von Ratten anwachsen zu lassen, wenn zum Zeitpunkt der Transplantation eine deziduale Umwandlung des Endometriums bestand. Waren die Empfängertiere schwanger,

dann überlebte das Fremdgewebe auf der Dezidua üblicherweise bis zum Ende der jeweiligen Schwangerschaft, während Transplantate in orthotoper Lokalisation normal abgestoßen wurden.
Dabei handelte es sich jedoch lediglich um eine Unterbrechung der immunologischen Afferenz: sofern die Empfängertiere bereits gegen das fremde Antigen sensibilisiert waren, wurde allogene Haut auch auf dezidual umgewandeltem Endometrium abgestoßen.

III.Hypothese: Es besteht eine immunologische Schranke zwischen Fetus und mütterlichem Organismus.

Mit dem Auftreten des Trophoblasten, der invasiv mütterliches Gewebe durchsetzt und dessen Bluträume eröffnet, verliert die Dezidua ihre Funktion der immunologischen Abschirmung. Die Oberfläche des Trophoblasten tritt in direkten Kontakt mit den Zellen der mütterlichen Immunabwehr.
Offenbar ist jedoch die Oberflächenantigenität des Trophoblastepithels, das Gewebe kindlichen Ursprungs ist, vor der Erkennung und Zerstörung durch das mütterliche Immunsystem geschützt. Einer den Synzytiotrophoblasten bedeckenden Fibrinschicht wird unterstellt, die Barriere zu sein, die den Zutritt mütterlicher Lymphozyten an die kindlichen Antigene verhindert (Kirby et al. 1964; Currie et al. 1967; Bradbury et al. 1969; Seigler et al. 1970). weder durch serologische Techniken noch durch Transplantation desselben konnte auf intaktem Trophoblastgewebe eine Antigenität nachgewiesen werden (Currie et al. 1968; Kirby et al. 1966; Simmons et al. 1966; Schlesinger 1964). Erst nach der Vorbehandlung mit proteolytischen Enzymen oder im histologischen Schnitt hatten Synzytiumzellen die Fähigkeit, Antikörper zu binden (Currie et al. 1967, 1968; Burstein et al. 1969; Douthwaite et al. 1971).

Somit ist die größte direkte Kontaktstelle von mütterlichem und kindlichem Gewebe der immunologischen Auseinandersetzung entzogen. Es bleibt jedoch die Möglichkeit bestehen, daß antigen wirksame zelluläre oder humorale Bestandteile des kindlichen Blutes in

den Kreislauf der Mutter übertreten oder daß mütterliche Immunzellen im fetalen Organismus sensibilisiert werden und über die Plazenta zurückkehren.
Tatsächlich wiesen Desai et al. (1963), Tuffrey et al. (1969) und Billingham (1971) nach, daß Leukozyten von der Mutter auf das Kind übergetreten waren. Walknowska et al. (1969) fanden kindliche Leukozyten im mütterlichen venösen Blut.
Weiterhin ist bekannt, daß ständig Trophoblastgewebe in den mütterlichen Kreislauf eingeschwemmt wird (Douglas et al. 1959; Iklé et al. 1961; Billington 1970). Auch wenn davon ausgegangen werden muß, daß die Synzytiumzellen antigenmaskiert sind, könnte doch an den Stellen, wo sie vom Trophoblasten abreißen, zunächst eine Art Leck in der Fibrinoid - Schutzschicht entstehen. Da außerdem angenommen wird, daß die in den mütterlichen Organismus eingeschwemmten Partikel dort durch proteolytische Fermente aufgelöst werden, könnte es auch hier zu einer Demaskierung von Antigenen kommen.
Levanon et al. (1968) isolierten aus Schwangerenserum einen humoralen Faktor, der aus der Plazenta stammte und gegen den die Mutter Antikörper bildete.

IV. Hypothese: Verminderte Immunreaktivität des schwangeren Organismus.

Transplantatabstoßung ist ein durch die zelluläre Immunabwehr bewirkter Vorgang. Die hierfür verantwortlichen thymusabhängigen Lymphozyten (T-Zellen) liegen in der Schwangerschaft in gleicher Menge im strömenden Blut vor wie bei gesunden Vergleichspersonen (Campion et al. 1972; Brain et al. 1972; Gergely et al. 1974). Zahlreiche Versuche belegen allerdings, daß das Ausmaß der T - Zellen - Aktivität in der Schwangerschaft vermindert ist. Sowohl nach Stimulation mit PHA als auch in gemischten Leukozytenkulturen reagierten Schwangerenlymphozyten vermindert auf den mitogenen Stimulus (Finn et al. 1972; Kasakura 1971; Purtilo et. al. 1972). Die meisten Autoren bewiesen gleichzeitig, daß dieser

Effekt durch Bestandteile des Schwangerenserums hervorgerufen wird, da er mit Kontrollseren nicht auftrat.
Die Beobachtung, daß Schwangerenserum Proteine enthält, die in normalen Seren nicht oder in viel geringerer Konzentration vorkommen (Mac Laren et al. 1966; Bohn 1971; Lin et al. 1974; Stimson 1975), führte zu deren Untersuchung auf immunsuppressive Wirksamkeit. Isolierte schwangerschaftsspezifische Alpha - 2 - Globuline führten zu einer signifikanten Verminderung der Reaktion von Lymphozyten auf PHA (von Schoultz et al. 1973a; Stimson 1975). Auch Lösungen von Alpha - 2 - Globulinen nichtschwangerer Tiere wurden erfolgreich als Immunsuppressiva bei Hauttransplantationen (Kamrin 1959; Mowbray 1963b), T - Zell - Aktivierungen mit PHA und anderen antigenen Reizen (Cooperband et al. 1968; Riggio et al. 1971) sowie bei humoralen Immunreaktionen angewandt (Mowbray 1963a und b).
Untersuchungen über den Einfluß von Protein- und Steroidhormonen, die in der Schwangerschaft vermehrt oder spezifisch gebildet werden, erbrachten widersprüchliche Ergebnisse. Zahlreiche Autoren erzielten jedoch mit konjugierten Östrogenen (Waltman et al. 1974), Progesteronabkömmlingen (Rembiesa et al. 1974) und HCG (Contractor et al. 1970) immunsuppressive Wirkung bei zellulären Immunreaktionen.

V. Hypothese: Enhancement.

Es soll zunächst eine experimentell reproduzierbare Antigen - Antikörperreaktion beschrieben werden, bei deren Ablauf im Rahmen einer Transplantation es nicht zu einer Zerstörung des Antigens kommt, sondern erst durch die Gegenwart der Antikörper die biologische Aktivität des antigenen Gewebes garantiert wird. Der Mechanismus wird als Enhancement bezeichnet.
Möller (1963b) immunisierte Mäuse des Inzuchtstammes A.CA gegen Antigene des Stammes A, indem er ihnen lymphoide A - Zellen injizierte. Eine Woche später erreichten die Mäuse einen durchschnittlichen Antikörpertiter von 1 : 128 bis 1 : 256. Zu dieser Zeit

wurde ihnen eine Zellsuspension des MACD - Sarkoms transplantiert, eines Tumors, der ursprünglich aus A x A.CA - F1 - hybriden Tieren stammt. Dieser Tumor war vor der Transplantation in einem Anti - A - Serum inkubiert gewesen.
Trotz der vorherigen Immunisierung gegen A - Histokompatibilitätsantigene kam es in den A.CA - Tieren zu einem progressiven Wachstum des A - Merkmale enthaltenden Tumors. Bei der relativ niedrigen Antikörperkonzentration durch die einmalige Immunisierung wuchsen allerdings auch zwei von vier nicht mit Antiserum vorbehandelten Tumoren an. Diese erreichten jedoch nach Ablauf einer bestimmten Frist ein deutlich geringeres Volumen als die antikörperbesetzten Transplantate.
Möller führte deshalb einen weiteren Versuch durch, in dem die A.CA - Mäuse durch wiederholte, zuletzt 6 Tage vor der Tumorübertragung stattfindende Injektionen lymphoider A - Zellen immunisiert wurden. Dadurch wurden in allen Fällen Antikörpertiter von mehr als 1 : 8000 erreicht. Als diesen Tieren das MACD - Sarkom transplantiert wurde, kam es nur in den Fällen zu einem progressiven Wachstum, in denen die Tumorzellen vorher im Anti - A - Serum inkubiert gewesen waren. Die nicht vorbehandelten Zellen wurden ausnahmslos abgestoßen.

Shapiro et al. (1961) gelang es, Mäuse durch vorherige Immunisierung mit allogenen Zellen dazu zu bringen, daß sie Hauttransplantate mit eben dieser allogenen Histokompatibilität akzeptierten. Z/C3H - Mäuse wurden durch Injektionen von Zellen von A x Z/C3H - F1 - Mäusen, die nach verschiedenen Schemata erfolgten, sensibilisiert. Einige Versuchstiere erhielten zwischen 200 und 1.300 Millionen Zellen in 4 - 21 Injektionen über 1 - 7 Wochen intraperitoneal verabreicht. Einer weiteren Gruppe wurden 1.500 Millionen Zellen anfangs täglich im Wechsel intravenös und intraperitoneal injiziert.
Im Anschluß an diese Vorbehandlung wurden den Tieren Vollhauttransplantate von A x Z/C3H - Mäusen übertragen. Unbehandelte Kontrolltiere stießen das Fremdgewebe, dessen Überleben nach vier Monaten als endgültig betrachtet wurde, ausnahmslos ab (in 42

Fällen). Bei den allein mit intraperitonealen Injektionen behandelten Tieren gingen die Transplantate nur in Einzelfällen (3 von 75) an. Bei den Mäusen aber, die im Wechsel intravenös und intraperitoneal sensibilisiert worden waren, wurde eine 4 - monatige Überlebenszeit in 6 von 7 Fällen erreicht.

Nach der Vorstellung der Autoren sind es folgende Mechanismen, die gerade aufgrund der Antigen - Antikörper - Reaktion eine Adaptation von allogenem Gewebe in einem Wirtsorganismus zustande bringen:

- Auf primären Antigenreiz gebildete humorale Antikörper lagern sich an jeweils neu in den Organismus eingebrachtes Antigen sofort an und neutralisieren dessen antigene Wirkung. Dadurch wird die Afferenz des immunologischen Systems für das frisch zugeführte Antigen unterbrochen, eine überschießende, mit Bildung hoher Antikörpermengen einhergehende Sekundärantwort unterbleibt oder wird zumindest stark eingeschränkt.
- Weiterhin können die humoralen Antikörper, indem sie die fremden Zellantigene besetzen, den Angriff von Immunzellen verhindern. Sofern die humoralen Antikörper keine zytologische Wirksamkeit entfalten, sind die allogenen Zellen damit vor der immunologischen Zerstörung geschützt (Möller 1963a; Snell et al. 1960; Kaliss 1958).

Dieses Enhancement - Modell läßt sich auch auf die immunologische Beziehung zwischen Mutter und Embryo anwenden. In der ständigen Zufuhr kleiner Mengen kindlicher Blutzellen, von Trophoblast und löslichem Antigen besteht der Reiz, auf den hin von der Mutter Antikörper gebildet werden. Das weiter nachströmende Antigen wird durch sie sofort neutralisiert.
Da die gebildeten Antikörper IgG und damit plazentagängig sind, können sie auch im kindlichen Organismus zelluläres Antigen besetzen und - sofern sie selbst nicht zytotoxisch oder agglutinierend wirksam sind- die kindlichen Zellen vor der Zerstörung durch sensibilisierte Lymphozyten der Mutter schützen.

Es scheint sich ein kompliziertes Gleichgewicht zwischen antigener Stimulation und Antikörperbildung einzustellen. Offenbar ist für ein erfolgreiches Enhancememt eine Beschränkung des Antigeneinstroms in ein Immunsystem notwendig, wie sie in der Schwangerschaft einerseits durch die Antigenmaskierung des Trophoblasten, andererseits durch die hochgradige Einschränkung des Zellaustausches zwischen den Organismen gewährleistet ist. Wie Möller (1964) zeigte, kann ein Enhancement nämlich durch einen genügend großen Antigenreiz überwunden werden. Er übertrug einer Gruppe von Mäusen je zwei allogene Tumoren, die vorher in einem Antiserum gegen ihre eigenen Antigene inkubiert gewesen waren. Eine andere Gruppe erhielt ebenfalls zwei Transplantate dieses Tumors, von denen aber nur eines mit Antikörpern besetzt war.
In der zweiten Gruppe erreichte der antikörperbesetzte Tumor eine signifikant geringere Größe als in der ersten. Offenbar führte der antigene Stimulus des unvorbehandelt übertragenen Tumors zu einer stärkeren Reaktion des Wirts, die dann auch das Wachstum des durch Enhancement geschützten Tumors beeinflußte.
Eine mögliche Entsprechung bei den Verhältnissen in der Schwangerschaft findet sich im wesentlich häufigeren Auftreten von Leukozyten - Isoantikörpern bei Frauen, bei denen anamnestisch Gestosen oder Aborte bestanden haben (Klink et al. 1971; Levanon et al. 1968). Sie läßt es denkbar erscheinen, daß auch hier das Enhancement als Folge eines vermehrten Antigeneinstroms in eine Abstoßungsreaktion überging.

An dem Einpendeln der Antigen - Antikörper - Reaktion auf ein solches Gleichgewicht, das dem Embryo das Überleben ermöglicht, dürften neben dem nur geringen Einstrom von Antigen und dessen sofortiger Neutralisierung als Antigen - Antikörper - Komplex auch die unspezifisch wirksamen immunsuppressiven Serumbestandteile (Hormone, Alpha - 2 - Globuline) beteiligt sein.

Es bleibt jedoch die Frage bestehen, warum mütterliche humorale Antikörper, wenn sie kindliche Zellen vor der Zerstörung durch mütterliche immunkompetente Zellen schützen, nicht ihre nachge-

wiesene zytotoxische oder agglutinierende Wirkung entfalten (Bertrams 1970; Kessler 1971; Klink et al. 1971; Nymand 1974). Eine Möglichkeit besteht darin, daß fetale Zellen eine quantitativ geringere Oberflächenantigenität besitzen als Erwachsenenzellen, wie es nach den Untersuchungen von Basch et al. (1963), Möller (1963a und b) und Schlesinger (1964) vorstellbar ist. Für die Lyse allogener Zellen durch IgG ist es nämlich notwendig, daß deren Oberflächenantigene eine hohe Dichte aufweisen. Nur dicht beieinanderstehende IgG - Antikörper können nämlich das Komplementsystem aktivieren (Humphrey et al. 1971). Linscott (1970) wies dies nach, indem er bei der Untersuchung der zytotoxischen IgG - Wirkung Schafserythrozyten verwendete, deren Oberfläche verschieden dicht mit Antigenen besetzt war.
Eine weitere Möglichkeit besteht darin, daß - wie Ralph et al. (1972) zeigten - in der Schwangerschaft bevorzugt IgG 3 gebildet werden, die nicht Komplement fixieren. Diese Eigenschaft läßt sie besonders als blockierende Antikörper geeignet erscheinen. Weiterhin ist es auch denkbar, daß das Ausmaß der mütterlichen Immunreaktion durch die sofortige Neutralisierung von eingeschwemmtem Antigen so gering ist, daß die gebildeten Antikörper nicht sämtliche Bindungsstellen auf den kindlichen Zellen besetzen. Auch so wäre der Abstand zwischen den Immunglobulinen zu groß, als daß eine Komplementaktivierung eintreten könnte.

Die Frage, wie eine bestehende Schwangerschaft Einfluß auf die Abstoßung eines Allotransplantates nehmen kann, läßt sich unter Berücksichtigung der Vorstellung, daß das kindliche Überleben während der Schwangerschaft durch ein Enhancement bewirkt wird, wie folgt beantworten.
Enhancement wird als eine spezifische Antigen - Antikörper - Reaktion verstanden, bei der fremdes Antigen durch humorale, blokkierende Antikörper besetzt und dadurch dem Einfluß immunkompetenter Zellen entzogen wird. Aufgrund ihrer Spezifität kann sich diese Reaktion nur dann auf ein während der Schwangerschaft übertragenes Allotransplantat erstrecken, wenn dessen Antigene mit

dem väterlichen Antigenanteil des Feten identisch sind. Dementsprechend erklären sich die oftmals erfolgreichen Organübertragungen bei ingezüchteten Mäuse- und Rattenstämmen. Hier wurden weibliche Tiere des einen mit männlichen des anderen Stammes gepaart. Das schon entwickelte Enhancement gegenüber dem Feten bedeutete dann gleichzeitig Toleranz gegenüber dem während der Schwangerschaft vom väterlichen Stamm übertragenen Transplantat (Medawar et al. 1956; Breyere et al. 1960 a und b , 1963, 1973; Currie 1970; Jenkins 1972; Heron 1972). Auf den gleichen Mechanismus kann die von Peer et al. (1958) am Menschen und von Anderson et al. (1964; 1970; 1971) an Säugetieren bisweilen erfolgreich durchgeführte Transplantation fetaler bzw. kindlicher Organe auf die Mutter zurückgeführt werden.

In Fällen, wo väterlicher Antigenanteil des Feten und Antigen des Transplantates nicht identisch sind, kann es - zumindest primär - keinen Schutz des allogenen Gewebes durch ein Enhancement geben. Lediglich die unspezifisch immunsuppressiven Mechanismen können ihre Wirksamkeit entfalten. Heslop et al. (1954) und Currie et al. (1970) beobachteten verlängerte Transplantatüberlebenszeiten, die hierauf zurückzuführen sein dürften. In anderen Fällen kam es zum unbegrenzten Überleben eines allogenen Organs (Lie et al. 1974) bzw. zur Metastasierung allogener maligner Tumoren (Breyere et al. 1960a; Deodhar et al. 1970). Hier ist am ehesten denkbar, daß sich, begünstigt durch die Wirkung der unspezifisch immunsuppressiven Serumbestandteile, ebenfalls ein Enhancement ausbildete. Wie weit sich ein solcher Vorgang auch auf die Immunreaktion gegenüber allogenen Nierentransplantaten bei Schwangeren auswirkt, läßt sich an den geschilderten Einzelfällen nicht ablesen, da sich nicht sagen läßt, wie die Organabstoßung ohne Vorliegen der Schwangerschaft verlaufen wäre.

11. Zusammenfassung

Anhand einer Literaturübersicht wird die immunologische Reaktion der Mutter auf die fremden Histokompatibilitätsantigene des Feten dargestellt. Berichte über Organtransplantationen während der Schwangerschaft werden dahingehend diskutiert, ob die Immuntoleranz gegenüber dem fetalen Organismus sich auch auf die Abstoßung des Fremdorgans auswirkt.

Literaturverzeichnis

1 Anderson, J.M. The transplantation immunology of certain mammalian mothers and progeny. Proc.Roy.Soc.Lond. B 1970, 176: 115 -129

2 Anderson, J.M. Transplantation - nature's success. Lancet 1971, II: 1077-1082

3 Anderson, J.M., Benirschke, K. Maternal tolerance of foetal tissue. Br. Med.J. 1954, 1: 1534-1535

4 Andresen, R.H., Monroe, C.W. Experimental study of the behaviour of adult human skin homografts during pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1962, 84: 1096-1103

5 Basch, R.S., Stetson, C.A. Quantitative studies on histocompatibility antigens of the mouse. Transplantation 1963, 1: 469-480

6 Beer, A.E., Billingham, R.E., Hoerr, R.A. Elicitation and expression of transplantation immunity in the uterus. Transpl.Proc. 1971, 3: 609-611

7 Bertrams, J., Kuwert, E. Leukozyten - Isoantikörper. Münch.Med.Wschr. 1970, 112: 1386-1391

8 Bertrams, J., Kuwert, E., Linzenmeier, G. Leukozyten - Isoantikörper Dtsch.Med.Wschr. 1970, 95: 1145-1152

9 Billingham, R.E. Transplantation immunity and the maternal - fetal relation. New Engl.J.Med. 1964, 270: 667-672

10 Billingham, R.E. The transplantation biology of mammalian gestation. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1971, 111: 469-483

11 Billingham, R.E., Medawar, P.B. "Actively acquired tolerance" of foreign cells. Nature 1953, 172: 603-606

12 Billingham, R.E., Brent, L., Medawar, P.B. Acquired tolerance of tissue homografts. Ann. New York Acad.Sc. 1955, 59: 409-415

13 Billington, W.D. Trophoblast extensions from the placenta. Proc.Roy.Soc.Med. 1970, 63: 57-63

14 Bohn, H. Immunochemical determination of human pregnancy proteins. Arch.Gynäk. 1974, 217: 219-231

15 Bohn, H. Nachweis und Charakterisierung von Schwangerschaftsproteinen in der menschlichen Plazenta, sowie ihre quantitative Bestimmung im Serum schwangerer Frauen. Arch.Gynäk. 1971, 210: 440-457

16 Bohn, H., Krantz, T.
Untersuchungen über die Bindung von Steroidhormonen an meschliche Schwangerschaftsproteine.
Arch Gynäk. 1973, 215: 63-71

17 Bradbury, S., Billington, W.D., Kirby, D.R., Williams, E.A.
Surface mucin of human trophoblast.
Amer.J.Obstet.Gynecol. 1969, 104: 416

18 Brain, P., Marston, R.H., Gordon, J.
Immunological responses in pregnancy.
Br.Med.J. 1972, 4: 488

19 Breyere, E.J., Barrett, M.K
Prolonged survival of skin homografts in parous female mice.
J.Nat.Cancer Inst. 1960a, 25: 1405-1410

20 Breyere, E.J., Barrett, M.K.
"Tolerance" in postpartum female mice induced by strain - specific matings.
J.Nat.Cancer Inst. 1960b, 24: 699-705

21 Breyere, E.J., Burhoe, S.O.
The nature of "partial" tolerance induced by parity.
J.Nat.Cancer Inst. 1963, 31: 179-188

22 Breyere, E.J. Spiess, P.J.
Reduction of preexisting transplantation immunity by specific pregnancy.
Transplantation 1973, 15: 413-415

23 Burke, J., Johansen, K.
The formation of HL-A antibodies in pregnancy. The antigenicity of aborted an term fetuses. J.Obstet.Gynaecol.Br.Commonw. 1974, 81: 222-228

24 Burstein, R.H., Blumenthal, H.T.
Immune reactions of normal pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1969, 104: 671-678

25 Campion, P.D., Currey, H.L.F.
Cell - mediated immunity in pregnancy. Lancet 1972, 2: 830

26 Caplan, R.M., Dossetor, J.B., Maughan, J.B.
Pregnancy following cadaver kidney homotransplantation. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1970, 106: 644-648

27 Clarke, A.G., Hetherington, C.M.
Immunogenetic aspects of maternal - fetal relations. J.Reprod.Fert.Suppl. 1972, 15: 99-118

28 Contractor, S.F., Davies, H.
Effect of human chorionic somatomammotrophin and human chorionic gonadotropin on phytohaemagglutinin-induced lymphocyte transformation. Nature New.Biol. 1973, 243: 284-285

29 Cooperband, S.R., Bondevik, H., Schmid, K., Mannick, J.A.
Transformation of human lymphocytes: inhibition by homologous alpha-globulin. Science 1968, 159: 1243-1244

30 Currie, G.A. — The conceptus as an allograft: immunological reactivity of the mother. Proc.Roy.Soc.Med. 1970, 63: 61

31 Currie, G.A., Bagshawe, K.D. — The masking of antigens on trophoblast and cancer cells. Lancet 1967, 1: 708-710

32 Currie, G.A., van Doorminck, W., Bagshawe, K.D. — Effect of neuraminidase on the immunogenicity of early mouse trophoblast. Nature 1968, 219: 191-192

33 Deodhar, S.D., Crile, G., Chiang, T. — Immunosuppression in allogeneic mouse tumor system. Arch.Path.(Chicago) 1970, 90: 79-82

34 Desai, R.G., Creger, W.P. — Maternofetal passage of leucocytes and platelets in man. Blood 1963, 21: 665

35 Douglas, G.W., Thomas, L., Carr, M., Cullen, N.M., Morris, R. — Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1959, 78: 960-973

36 Douthwaite, R.M., Urbach, G.I. — In vitro antigenicity of trophoblast. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1971, 109: 1023-1028

37 Finn, R., St. Hill, C.A., Govan, A.J., Ralfs, J.G., Gurney, F.J., Denye, V.
Immunological responses in pregnancy and survival of fetal homograft. Br.Med.J. 1972, 3: 150-152

38 Gergely, P., Dzvonyar, J., Szegedi, G., Fekete, B., Szabo, G., Petranyi, G.
T and B lymphocytes in pregnancy. Klin.Wochenschr. 1974, 52: 601-602

39 Golby, M.
Fertility after renal transplantation. Transplantation 1970, 10: 201-207

40 Goodlin, R.C., Herzenberg, L.A.
Pregnancy - induced hemagglutinins to paternal H2 - Antigens in multiparous mice. Arch.Path. 1964, 2: 357-361

41 Gusdon, J.P.
Fetal and maternal immunoglobulin levels during pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1969, 103: 895-900

42 Gusdon, J.P., Pritchard, D.
Immunoglobulin D in pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1972, 112: 867

43 Hagen, C., Froland, A.
Depressed lymphocyte response to PHA in women taking oral contraceptives. Lancet 1972, 1: 1185

44 Hellström, K.E., Hellström, I., Brawn, J.
Abrogation of cellular immunity to antigenetically foreign mouse embryonic cells by a serum factor. Nature 1969, 224: 914-915

45 Heron, I.
Cardiac allograft rejection during and following pregnancy in the inbred rat. Transplantation 1971, 12: 144-146

46 Heron, I.
Prolonged survival of heart allografts transplanted in rats and rabbits following pregnancy. Transplantation 1972, 14: 551-556

47 Heslop, R.W., Krohn, P.L., Sparrow, E.M.
The effect of pregnancy on the survival of skin homografts in rabbits. J.Endocrin. 1954, 10: 325-332

48 Hofmann, R., Schulze, H.A., Straube, W., Klausch, B.
Immunchemische Untersuchungen zum Problem der "pregnancy zone". Arch.Gynäk. 1972, 213: 86-92

49 Horbach, J., van Liebergen, F., Mastboom, J., Wijdeveld, P.
Pregnancy in a patient after cadaveric renal transplantation. Acta.Med.Scan. 1973, 194: 237-240

50 Horne, C.H., Mac Lay, A.L., Tavadia, H.B., Carmichael, I., Mallinson, A.C., Yeung Laiwah, A.A., Thomas, M.A., Mac Sween, R.N.
Studies on pregnancy - associated globulin. Clin.Exp.Immunol. 1973, 13: 603-611

51 Hsu, C.C.
Peripheral blood lymphocyte responses to phytohaemagglutinin and pokeweed mitogen during pregnancy. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1974, 146:771-775

52 Hulka, J.F., Mohr, K.
Placental hormones and graft rejection. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1969, 104: 889-892

53 Hulka, J.F., Mohr, K., Liebermann, M.W.
Effect of synthetic progestational agents on allograft rejection and circulating antibody production. Endocrinology 1965, 77: 897-901

54 Humphrey, J.H., White, R.G.
Kurzes Lehrbuch der Immunologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971

55 Iklé, A.
Trophoblastzellen im strömenden Blut. Schweizer Med.Wschr. 1961, 32: 943-945

56 Jenkins, D.M., Hancock, K.W.
Maternal unresponsiveness to paternal histocompatibility antigens in human pregnancy. Transplantation 1972, 13: 618-619

57 Jerne, N.K., Nordin, A.A., Henry, C.
Cell bound antibodies. Hrsg. H. Amos und H. Koprowski; Wistar Institute Press, Philadelphia 1963; p 109

58 Jones, E., Curzen, P.
The immunological reactivity of maternal lymphocytes in pregnancy. J.Obstet.Gynecol.Br.Commonw. 1973, 80: 608-610

59 Kaliss, N., Dagg, M.K., Stimpfling, J.H.
Maternal transfer of isoantibody in mice. Transplantation 1963, 1: 535-545

60 Kamrin, B.B.
Successful skin homografts in mature non-littermate rats treated with fractions containing alpha-globulins. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1959, 100: 58-61

61 Kasakura, S.
A factor in maternal plasma during pregnancy that suppresses the reactivity of mixed leucocyte cultures. J.Immunol. 1971, 107: 1296-1301

62 Kaufmann, J.J., Dignam, W., Goodwin, W.E., Martin, D.C., Goldman, R., Maxwell, M.H.
Successful normal childbirth after kidney homotransplantation. JAMA 1967, 200: 338-341

63 Kessler, M.
Das gleichzeitige Auftreten von Leukozyten - Isoantikörpern sowie komplementfixierenden Thrombozyten-antikörpern in der ersten Schwangerschaft. Arch.Gynäk. 1971, 210: 330-334

64 Kirby, D.R.S.
Transplantation and pregnancy; in: Human transplantation. Ed. by F.T. Rapaport and J. Dausset. Grune and Stratton, New York, London 1968; p 565-587

65 Kirby, D.R.S., Billington, W.D., Bradbury, S., Goldstein, D.J.
Antigen barrier of the mouse placenta.
Nature 1964, 204: 548-549

66 Kirby, D.R.S., Billington, W.D., James, D.A.
Transplantation of eggs to the kidney and uterus of immunised mice.
Transplantation 1966, 4: 713-718

67 Klapper, D.G., Mendenhall, H.W.
Immunoglobulin D concentration in pregnant women.
J.Immunol. 1971, 107: 912-915

68 Klink, R., Kessler, M., Schneider, J.
Untersuchungen über die klinische Bedeutung von Leukozyten - Isoantikörpern in der Schwangerschaft.
Arch.Gynäk. 1971, 210: 321-329

69 Knapp, W., Janisch, H., Kupka, St., Michalica, W.
Vergleichende Untersuchungen über das Auftreten von zytotoxischen HL-A-Antikörpern bei EPH-Gestosen und Normalschwangerschaften.
Zbl.Gynäk. 1972, 94: 1282-1287

70 Krohn, P.L.
The effect of steroid hormones on the survival of skin homografts in the rabbit.
J.Endocrinol. 1954, 11: 78-82

71 Leikin, S.
Depressed maternal lymphocyte response to phytohaemagglutinin in pregnancy.
Lancet 1972, 2: 43

72 Levanon, Y., Rossetini, M.O.
Presence of circulating antigens and antibodies in toxemic and normal pregnancy patients.
Z.Immunitätsforsch. 1968, 136: 178-186

73 Lie, T.S., Böhmer, F., Nakano, H., Ebata, H., Möritz, B.
Beeinflußung der Rejektion von Hundeleberallotransplantaten durch eine Gravidität.
Z.Immunitätsforsch. 1974, 146: 460-466

74 Lin, T., Halbert, S.P., Kiefer, D., Spellacy, W.N., Gall, S.
Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins.
Amer.J.Obstet.Gynecol. 1974, 118: 223-236

75 Linscott, W.D.
Effect of cell surface antigen density on immunological enhancement.
Nature 1970, 228: 824-827

76 Mac Laren, J.A., Reid, D.E., Konugres, A.A., Allen, F.H.
Pa 1, a new inherited alpha - 2 - globulin of human serum.
Vox Sang. 1966, 11: 553-560

77 Maroni, E.S., Parrott, D.M. Progressive increase in cell-mediated immunity against paternal transplantation antigens in parous mice after multiple pregnancies. Clin.Exp.Immunol. 1973, 13: 253-262

78 Maroulis, G.B., Buckley, R.M., Younger, J.B. Serum immunoglobulin concentrations during normal pregnancy. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1971, 109: 971-976

79 Medawar, P.B., Sparrow, E.M. The effects of adrenocortical hormones, adrenocorticotrophic hormone and pregnancy on skin transplantation immunity in mice. J.Endocrin. 1956, 14: 240-256

80 Merkatz, I.R., Schwartz, G.H., David, D.S., Stenzel, K.H., Riggio, R.R., Whitsell, J.C. Resumption of female reproductive function following renal transplantation. JAMA 1971, 216: 1749-1754

81 Merrill, L.K., Board, J.A., Lee, H.M. Complications of pregnancy after renal transplantation including a report of spontaneous uterine rupture. Obstet.Gynecol. 1973, 41: 270-274

82 Möller, E. Quantitative studies on the differentiation of isoantigens in newborn mice. Transplantation 1963a, 1: 165-173

83 Möller, G.
Antibody-induced depression of the immune response: a study of the mechanism in various immunological systems.
Transplantation 1964, 2: 405

84 Möller, G.
Phenotypic expression of isoantigens of the H2-system in embryonic and newborn mice.
J.Immunol. 1963b, 90: 271-279

85 Möller, G.
Studies on the mechanism of immunological enhancement of tumour homografts. I. Specifity of immunological enhancememt.
J.Nat.Cancer Inst. 1963c, 30: 1153-1175

86 Möller, G.
Studies on the mechanism of immunological enhancememt of tumour homografts. III. Interaction between humoral isoantibodies and immune lymphoid cells.
J.Nat.Cancer Inst. 1963d, 30: 1205-1226

87 Moore, T.C., Hume, D.M.
The period and nature of hazard in clinical renal transplantation. II. The hazard to transplant kidney function.
Ann.Surg. 1969, 170:12-24

88 Morton, H., Hegh, V., Clunie, G.J.A.
Immunosuppression detected in pregnant mice by rosette inhibition test.
Nature 1974, 249: 459-460

89 Mowbray, J.F. Ability of large doses of an alpha-2-plasma-protein fraction to inhibit antibody production. Immunology 1963a, 6: 217-225

90 Mowbray, J.F. Effect on antibody production of injection of an alpha-2-protein fraction. Nature 1963b, 197: 1019

91 von Muralt, G. Immunologische Beziehungen zwischen Mutter und Kind. Geburtsh.Frauenheilk. 1975, 35: 583-600

92 Nolan, G.H., Sweet, R.L., Laros, R.K., Roure, C.A. Renal cadaver transplantation followed by successful pregnancies. Obstet.Gynecol. 1974, 43: 732-739

93 Nymand, G. Complement-fixing and lymphocytotoxic antibodies in serum of pregnant women at delivery. Vox Sang. 1974, 27: 322-337

94 Olds, P.J. An attempt to detect H2-Antigen on mouse eggs. Transplantation 1968, 6: 478-479

95 Overweg, J., Engelfriet, C.P. Cytotoxic Leucocyte Iso-Antibodies formed during the first pregnancy. Vox Sang. 1969, 16: 97-104

96 Payne, R., Rolfs, M.R. Fetomaternal leucocyte incompatibility. J.Clin.Invest. 1958, 37: 1756-1763

97 Pearse, W.H., Curtis, G.L. Skin allograft survival and lowered maternal immunologic reactivity. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1969, 104: 419-420

98 Peer, L.A., Bernhard, W., Walker, J.C. Full-thickness skin exchanges between parents and their children. Amer.J.Surg. 1958, 95: 239-245

99 Penn, J., Makowski, E., Droegemüller, W., Halgrimson, C.G., Starzl, T.E. Parenthood in renal homograft recipients. JAMA 1971, 216: 1755-1761

100 Purtilo, D.T., Hallgren, H.M., Yunis, E.J. Depressed maternal lymphocyte response to phytohaemagglutinin in human pregnancy. Lancet 1972, 1: 769-771

101 Ralph, P., Nakoinz, I., Cohn, M. IgM, IgG 1,2,3 relationship during pregnancy. Nature 1972, 238: 344-345

102 Rembiesa, R., Ptak, W., Bubak, M. The immunosuppressive effects of mouse placental steroids. Experientia 1974, 30: 82-83

103 Riggio, R.E., Parrillo, J.E., Bull, G.E., Schwartz, G.H., Stenzel, K.H., Rubin, A.L. Inhibition of lymphocyte transformation by a placental glykoprotein. Transplantation 1971, 12: 400-401

104 Robinson, E., Shulman, J., Ben-Hur, N., Zuckerman, H., Neuman, Z.
Immunological studies and behaviour of husband and foreign homografts in patients with chorionepithelioma. Lancet 1963, 1: 300-302

105 van Rood, J.J., van Leeuwen, A., Eernisse, J.G.
Leucocyte antibodies in sera of pregnant women. Vox Sang. 1959, 4: 427-444

106 Schlesinger, M.
Serologic studies of embryonic and trophoblastic tissues of the mouse. J.Immunol. 1964, 93: 255-263

107 Schmidt-Mathiesen, H.
Gynäkologie und Geburtshilfe. F.K. Schattauer-Verlag Stuttgart, New York. 1975.

108 von Schoultz, B., Stigbrand, T., Carstensen, H., Shanbhag, V., Södergard, R.
Lack of steroid-binding by "pregnancy-zone-protein". J.Steroid.Biochem. 1973a, 4: 483

109 von Schoultz, B., Stigbrand, T., Tärnvik, A.
Inhibition of PHA-induced lymphocyte stimulation by the pregnancy-zone-protein. FEBS lett. 1973b, 38: 23

110 Sciarra, J.J., Toledo-Pereyra, L.H., Bendel, R.P., Simmons, R.L.
Pregnancy following renal transplantation. Amer.J.Obstet.Gynecol. 1975, 123: 411-422

111 Seigler, H.F., Metzgar, R.S.
Embryonic development of human transplantation antigens.
Transplantation 1970, 9: 478-486

112 Shapiro, F., Martinez, C., Smith, J.M., Good, R.A.
Tolerance of skin homografts induced in adult mice by multiple injections of homologous spleen cells.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 1961, 106: 472-475

113 Simmons, R.L., Price, A.L., Ozerkis, A.L.
The immunologic problem of pregnancy. V. The effect of estrogen and progesterone on allograft survival.
Amer.J.Obstet.Gynecol. 1968, 100: 908-911

114 Simmons, R.L., Russell, P.S.
The histocompatibility antigens of fertilized mouse eggs and trophoblast.
Ann.New York Acad.Sc. 1966, 129: 35-45

115 Smith, J.K., Caspary, E.A., Field, E.J.
Lymphocyte reactivity to antigen in pregnancy.
Amer.J.Obstet.Gynecol. 1972, 113: 602-606

116 Smithies, O.
Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies of serum proteins.
Advances in Protein Chemistry 1959, 14: 65-113

117 Snell, G.D., Winn, H.J., Stimpfling, J.H., Parker, S.J.
Depression by antibody of the immune response to homografts and its role in immunological enhancement.
J.Exp.Med. 1960, 112: 293-314

118 Song, C.S., Merkatz, I.R., Rifkind, A.B., Kappas, A., Gillette, P.N.
The influence of pregnancy and oral contraceptive steroids on the concentration of plasma proteins.
Amer.J.Obstet,Gynecol. 1970, 108: 227-231

119 Steffen, C.
Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968

120 Stimson, W.H.
Pregnancy-associated alpha-makroglobulin (PAM) and non-specific immunosuppression in human pregnancy.
Behring Inst.Mitt. 1975, 57: 42-49

121 Tatra, G., Gruber, W., Breitenecker, G.
Serumkonzentrationen der Immunglobuline IgG, IgM und IgA bei normaler Schwangerschaft.
Arch.Gynäk. 1974, 217: 113-117

122 Tuffrey, M., Bishun, N.P., Barnes, R.D.
Porosity of the placenta to maternal cells in normally derived mice.
Nature 1969, 224: 701-704

123 Turcotte, J.G., Haines, R.F., Niederhuber, J.E., Gikas, P.W.
Allograft prolongation with synthetic progestins.
Transpl.Proc. 1971, 3: 814-818

124 Walknowska, J., Conte, F.A., Grumbach, M.M.
Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer.
Lancet 1969, 1: 1119-1122

125 Waltman, S.R., Burde, R.M., Bernos, J.
Prevention of corneal homograft rejection by estrogens.
Transplantation 1971, 11: 194-196

126 Weitzel, H.
Die Schwangerschaft als Transplantationsphänomen.
Antrittsvorlesung in der Medizinischen Fakultät in Bonn, 1975

127 Winterhoff, D., Kramann, R.
Immunglobuline G, A und M im Serum von Schwangeren.
Klin.Wochenschr. 1970, 48: 199-200

128 Youtananukorn, V., Matangkasombut, P., Osathanondh, V.
Onset of human cell-mediated immune reactions to placental antigens during the first pregnancy.
Clin.Exp.Immunol. 1974, 16: 593-598

Lebenslauf

Am 17.12.49 wurde ich als Sohn des Dentisten Wolfgang Duhme und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Obladen, in Bad Godesberg geboren. Dort besuchte ich ab 1956 die katholische Volksschule Bachstraße und trat 1959 in das altsprachliche Gymnasium Aloisiuskolleg ein, wo ich im Juli 1967 das Abitur bestand.

Ab dem Wintersemester 1967/68 studierte ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zunächst Zahnmedizin, wechselte aber nach zwei Semestern zur Humanmedizin über. Im Juli 1974 legte ich das medizinische Staatsexamen ab.

Vom 1. November 1974 bis zum 28.2.1975 war ich als Medizinalassistent auf der Intensivstation der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn tätig. Anschließend arbeitete ich fünf Monate in der Inneren Abteilung des Maria-Hilf-Krankenhauses in Bad Neuenahr. Vom 1. Dezember 1975 bis zum 31. Mai 1976 erhielt ich den chirurgischen Teil meiner Ausbildung im St. Barbara-Hospital in Dortmund.